RSITY OF HAWAII
MAR 17 1949
LIBRARY

EXPERIENTIA

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. V - Fasc. 2 15. II. 1949 Fr. 2.50

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

C. P. HUTTRER: Recent Progress in Histamine and Antihistamine Research 53

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

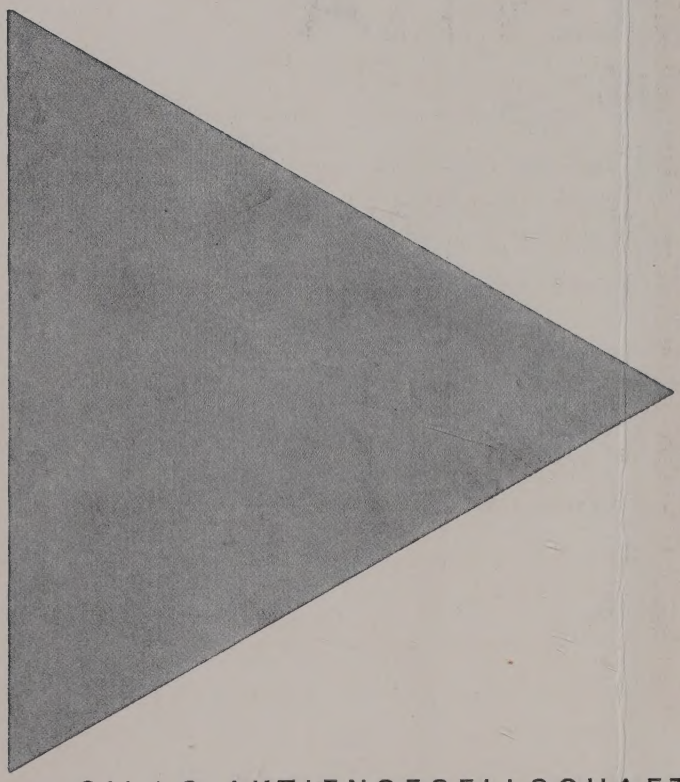
J. GARRIDO: Observation sur la diffraction de la lumière par les tissus 65
S. JASKOWSKI: Sur l'application de la théorie générale de symétrie à la cristallographie 66
K. ALTENBURG: Dispersion longitudinaler Erdbebenwellen 68
M. F. HEBBELYNCK et R. H. MARTIN: Emploi de la N-chlorosuccinimide comme réactif de synthèse . . 69
F. ŠANTAVÝ: Polarographie de la cynurénine 70
R. MATTHEY: Chromosomes sexuels géants chez un Campagnol, *Microtus agrestis* L. 72
R. BOVEY: La formule chromosomique de quelques Insectivores indigènes 72
K. WENIG and V. KUBISTA: The Presence of Riboflavin in the Luminous Material of the Earthworm *Eisenia submontana* 73
ST. HORVÁTH und G. IVÁNOVICS: Über antibakterielle Substanzen der *Cruciferae* 74
O. JÍROVEC: Der Einfluß des Streptomycins und Patulins auf einige Protozoen 74
E. KELEMEN, A. BENKŐ und M. TÉNYI: p-Aminobenzoesäure-Urethan-Interferenz bei menschlichen Leukämien 77
E. ROTHLIN: Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide 78
V. ERSPAMER: Ricerche preliminari sulla moschatina 79
W. G. JAFFÉ: Toxicity of Raw Kidney-Beans 81
P. BÁLINT, L. HÁRSING, M. LENNER, and I. RUSZNYÁK: Hypersalemia and Tubular Azotemia 82
G. ANDRES, A. BRETSCHER, F. E. LEHMANN und D. ROTH: Einige Verbesserungen in der Haltung und Aufzucht von *Xenopus laevis* (Pro laboratorio) 83
I. GLAVIND, H. GRANADOS, S. HARTMANN, and H. DAM: A Histochemical Method for the Demonstration of Fat Peroxides (Pro laboratorio) 84
W. MÖRIKOFER: Zur Methodik medizinisch-meteorologischer Untersuchungen (Disputanda) 86

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. I. By R. E. Kirk, D. F. Othmer (Interscience Publishers Inc., New York, 1947) (Ref. C. A. Grob) 88
Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. III. By W. W. Pigman and U. L. Wolfrom. (Academic Press Inc., New York, 1948) (Ref. T. Reichstein) 88
The Alchemist in Life, Literature, and Art. By John Read (The Nelson & Sons, London, etc., 1947) (Ref. H. E. Fierz-David) 89
Recent Progress in Hormone Research. Vol II. By G. Pinkus (Academic Press, New York, 1948) (Ref. C. A. Grob) 89
The Integrative Action of the Nervous System. By Sir Charles Sherrington (Cambridge University Press, London, 1947) (Ref. Oscar A. M. Wyß) 89

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia maiorum: S. DIJKGRAAF: Spallanzani und die Fledermäuse 90
Symposium sur «Les bacilles tuberculeux» – Corrigendum – Constructiones UNESCO 92



Kassenzulässig

Das hochwirksame Prophylaktikum und Therapeutikum gegen Erkältungskrankheiten

METHURAL

mit Menthol

mit Oleum anisi

CILAG AKTIENGESELLSCHAFT, SCHAFFHAUSEN

CILAG

Verzeichnis der Inserenten – Liste des annonceurs – List of advertisers – Experientia V/2

Ciba AG., Basel | Sandoz AG., Basel | Trüb Täuber & Co. AG., Zürich | E. Mettler, Küsnacht-Zch. | Birkhäuser AG., Basel

Salvis AG., Luzern | Huber & Cie. AG., Frauenfeld | Cilag AG., Schaffhausen | Spécia, Paris

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.50. Abonnement pour un an fr. 24.– pour la Suisse; pour l'étranger fr. 28.–. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Luxemburg, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Tschechoslowakei, Portugal und Marokko nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.

Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 24.–, im Ausland sFr. 28.–; die Einzelnummer kostet Fr. 2.50.

Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 200.–, $^1/_2$ Seite Fr. 120.–, $^1/_4$ Seite Fr. 70.–. Inseratenannahme durch den Verlag.

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.50. L'abbonamento annuo è di fr. 24.– per la Svizzera; all'estero fr. 28.–. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

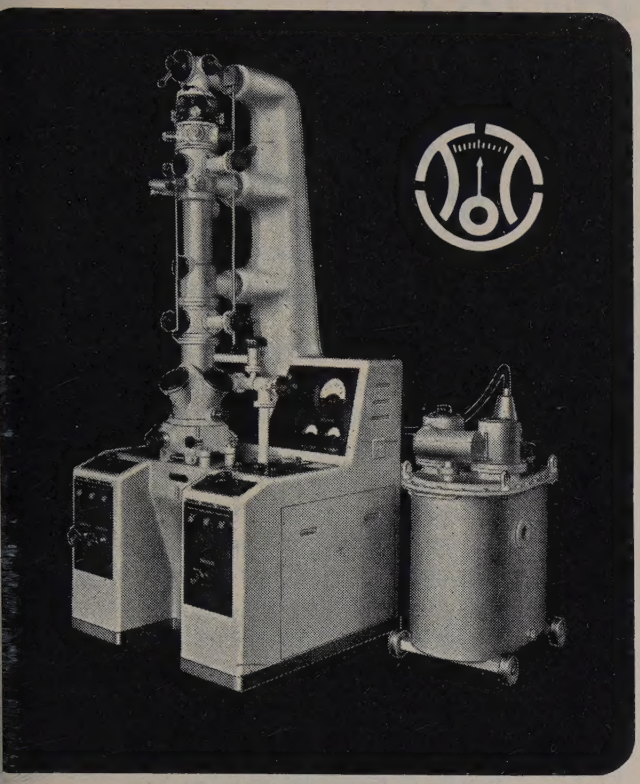
EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.50, by annual subscription by inland-mail fr. 24.–; other countries fr. 28.–. Prices in Swiss currency.

Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 200.–, $^1/_2$ page fr. 120.–, $^1/_4$ page fr. 70.–. Advertisements should be sent to the publishers.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15
Tel. 49800; Telegrammadresse: Edita Basel

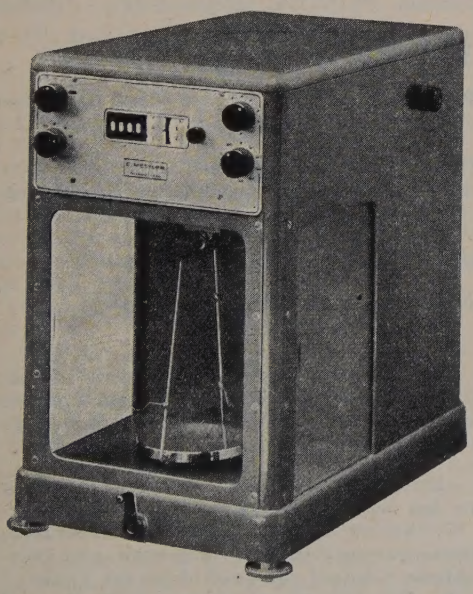
Printed in Switzerland by E. Birkhäuser & Cie. AG., Basel

ELEKTRONENMIKROSKOPE



Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich



METTLER Analysenwaagen

Genau
Schnell
Sicher
Einfach

Für sämtliche analytischen und halbmikro-analytischen Arbeiten

E. METTLER Küsnacht-Zürich
Telephon (051) 34 05 53

Bücher aus dem Verlag Birkhäuser

Lehrbücher und Monographien
aus dem Gebiete der exakten Wissenschaft

MATHEMATIK

ZWINGGI, E.: Versicherungsmathematik . . . . . 27.—
FUETER, R.: Analytische Geometrie der Ebene und des Raumes . 22.50
LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure 18.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnung, Band 1, Funktionen einer Variablen 47.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnung, Band 2 und 3, Funktionen mehrerer Variablen . . . . . *
STIEFEL, A.: Lehrbuch der darstellenden Geometrie 28.50
CARATHÉODORY: Funktionentheorie . . . . . *

PHYSIK

REICHENBACH, H.: Philosoph. Grundlagen der Quantenmechanik *
GOMBAS, P.: Theorie- und Lösungsmethoden des Mehrteilchenproblems der Wellenmechanik . . . . . *

CHEMIE

NIGGLI, P.: Grundlagen der Stereochemie 32.50
BRANDENBERGER, E.: Röntgenographisch-analytische Chemie . . . 28.50
KARRER, P., und JUCKER, E.: Carotinoide . . . . . 43.—

EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

GÄUMANN, E.: Pflanzliche Infektionslehre 48.50
LEHMANN, F. E.: Einführung in die physiologische Embryologie . . 38.—
MURALT, A. VON: Die Signalübermittlung im Nerven 38.50
GÄUMANN, E.: Die Pilze, ihre Entwicklungsgesch. und Morphologie *

MINERALOGIE

MOOS, A. VON, und QUERVAIN, F. DE: Technische Gesteinskunde . 33.—
BURCKHARDT, J. J.: Die Bewegungsgruppen der Kristallographie . 29.—
NIGGLI, P., und NIGGLI, E.: Gesteine und Minerallagerstätten. Band I 46.—

ASTRONOMIE

PAHLEN, E. VON DER: Einführung in die Dynamik v. Sternsystemen 36.—
NIETHAMMER, TH.: Die genauen Methoden der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung . . . . . 32.—
WALDMEIER, M.: Einführung in die Astrophysik 47.50

Lehr- und Handbücher der Ingenieurwissenschaften

STÜSSI, F.: Vorlesungen über Baustatik 38.50
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 1, Statik . . . . 36.—
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 2, Dynamik . . . 32.50
JAEGER, CH.: Technische Hydraulik . . . . . *
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 1 . . . . . *
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 2 . . . . . 26.50
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 3 . . . . . *
RUSTERHOLZ, A.: Elektronenoptik . . . . . *

Wissenschaft und Kultur

SPEISER, A.: Die mathematische Denkweise 14.50
FIERZ-DAVID, H. E.: Die Entwicklungsgeschichte der Chemie . . . 21.50
GAMOW, G.: Geburt und Tod der Sonne 24.50
STRAUB, H.: Die Geschichte der Bauingenieurkunst . . . . . *
NIGGLI, P.: Probleme der Naturwissenschaften . . . . . *

Industrie und Technik

FIERZ-DAVID, H. E., und MERIAN, E.: Abriß der chemischen Technologie der Textilfasern 36.50
COHEN, A.: Rationelle Metallanalyse . . . . . 46.—
STÄGER, H.: Allgemeine Werkstoffkunde 46.50
SCHMID, E. V.: Ins Innere von Kunststoffen, Kunstharzen und Kautschuken . . . . . .
MOSER A.: Der Dampfbetrieb der schweiz. Eisenbahnen 1847—1947 30.—
BODEA, E.: Giorgis rationales MKS-Maßsystem mit Dimensionskohärenz 24.50

Neueste Fortschritte und Verfahren in der chemischen Technologie der Textilfasern

DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 1 . . . . . 68.—
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 2 . . . . . 78.—
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe Band 3 . . . . . *
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern, Band 1 . . . . . 87.50
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern, Band 2 . . . . . *

Einzelwerke

LOCHER-ERNST, L.: Differential- und Integralrechnung im Hinblick auf ihre Anwendung . . . . . 48.—
HURWITZ, A.: Mathematische Werke
Band 1: Funktionentheorie . . . . . 44.—
Band 2: Zahlentheorie, Algebra, Geometrie . . . . . 44.—
SCHLÄFLI, L.: Gesammelte mathematische Abhandlungen . . . . *
THOMMEN, E.: Taschenatlas der Schweizer Flora 12.50
KALMUS, H.: Einfache Versuche an Insekten . . . . . *

* In Vorbereitung — * En préparation

Verlangen Sie unsern neuen Verlagskatalog vom Oktober 1948 und Spezialprospekte der einzelnen Werke

Verlag Birkhäuser AG., Basel

Sämtliche Bücher können durch die Buchhandlungen bezogen werden

Elektrische Trocken- und Sterilisierschränke
Bakterienbrutschränke
Kleintiegel- und Muffelöfen
Sand- und Wasserbäder
Heizkalotten
Wasserdestillierapparate
Heizplatten und Heiztrichter
Spezialapparate-Konstruktionen aller Art für Laboratorien

Die Zeitschrift
für alle Bildungsbeflissenen und Lehrenden

Prisma

Schweizerische Monatsschrift für
NATUR · FORSCHUNG · TECHNIK

Diese populärwissenschaftliche Zeitschrift bringt in ihren reichbebilderten Heften: Allgemeinverständliche Deutungen des modernen Weltbildes - Leichtfaßliche Darstellungen neuer Forschungsergebnisse auf seriöser, wissenschaftlich einwandfreier Grundlage - Interessante Schilderungen aus allen Wissensgebieten - Umfassende Berichterstattung über die Fortschritte der Technik - Aktuelle Rundschau - Kurzberichte über neue Forschungsergebnisse in der Rubrik «Spektrum».

Einzelheft Fr. 1.90, Jahresabonnement Fr. 19.-
Ausland zuzüglich Porto

Verlangen Sie Bezugsquellennachweis vom Verlag
HUBER & CO. AG., FRAUENFELD (SCHWEIZ)

Schweizerische Zeitschrift für Hydrologie
Revue suisse d'Hydrologie

Hydrographie, Hydrobiologie, Fischereiwissenschaft, Abwasserreinigung
Herausgegeben von der Hydrobiologischen Kommission der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft

Hydrographie, hydrobiologie, aquiculture, purification des eaux polluées
Publiée par la Commission d'hydrobiologie de la Société helvétique des sciences naturelles

Erscheint seit 1920 · Redaktion: Prof. Dr. O. Jaag, Eidg. Techn. Hochschule in Zürich

*

Die Zeitschrift veröffentlicht Originalarbeiten von schweizerischen und ausländischen Autoren aus dem Gesamtgebiete der theoretischen und angewandten Hydrobiologie und Limnologie einschließlich der Randgebiete (Fischereiwissenschaften, Hydrographie, Gewässerschutz, Abwasserreinigung usw.), ferner Referate über wichtige Neuerscheinungen.

Aus dem Inhalt von Band XI, Heft 1, 2 (1948)

HUBER-PESTALOZZI G., Limnologie und Medizin – THIENEMANN, A., Die Tierwelt eines astatischen Gartenbeckens in vier aufeinanderfolgenden Jahren – CORTI, U. A., Valenztheoretische Analyse des Hydrotops – FEHLMANN, W., Zuflußbedingte Sekundärströmungen in Seen – WEISER, J., Pufferungskurven der Gewässer in der Typologie – RUTTNER, F., Die Veränderungen des Äquivalentleitvermögens als Maß der Karbonatassimilation der Wasserpflanzen – THOMAS, E. A., Limnologische Untersuchungen am Türlersee – KOLKWITZ, R., Gewässerbeurteilung nach neueren Gesichtspunkten – HUSTEDT, F., Die Diatomeenflora diluvialer Sedimente bei dem Dorfe Gaj bei Konin im Warthegebiet – WUHRMANN, K., und WOKER, H., Experimentelle Untersuchungen über die Ammoniak- und Blausäurevergiftung (Beitrag zur Toxikologie der Fische) – MINDER, L., Der Rotsee – VOLLENWEIDER, R., und WOLFF, H., Zur Methodik der Planktonstatistik – AMMANN, ED., Zusammenhänge zwischen Brutwassertemperatur und Brutdauer, untersucht an Sandfelcheneiern aus dem Zürichsee – SCHMASSMANN, W., Über die Beziehungen zwischen Länge, Umfang, Gewicht, Alter und Geschlechtsreife bei den Flußforellen des Rheins.

Jährlich erscheint ein Doppelheft. Der Abonnementspreis pro Band zu ca. 520 Seiten (2 Doppelhefte) beträgt für das Ausland Fr. 48.–, Inland Fr. 40.–.

VERLAG BIRKHÄUSER, BASEL 10 / Schweiz

EXPERIENTIA

Vol. V - Fasc. 2 Pag. 53-92 15. II. 1949

Recent Progress in Histamine and Antihistamine Research[1]

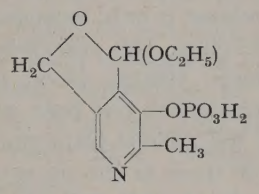
By CHARLES P. HUTTRER[2], New York, N.Y.

Introduction

In the following paper some of the publications are reviewed which have appeared since 1946 on the subject of histamine and antihistaminics and which are of particular interest to those working in these fields[3]. Not only the clinical and commercial importance of the antihistaminic substances has contributed to a rich yield of publications but also the stimulus provided by international conferences, such as the "Congrès médicale" in Paris and the Meeting at the New York Academy of Sciences, both held in October 1947.

Looking over these papers, one is surprised to find that rather little fundamental work has been done during the last two years concerning histamine metabolism, as compared to *histidine* which has been studied extensively from the viewpoints of distribution[4], requirements[5], its relationship to folic acid[6], toxicity[7], metabolism[8], physiological activity[9], elimination[10], histidase[11], and finally histidine decarboxylase[12].

While it has been possible to resolve lysine and tyrosine into a specific coenzyme and a common decarboxylase, this was *not* possible with histidine decarboxylase which apparently does not contain codecarboxylase[1]. The codecarboxylase of tyrosine has been synthesized in crystalline form by KARRER[2]. GUNSALUS, however[3], claimed that the compound synthesized by KARRER, namely the 3-phosphate of Pyridoxal (I), does not have codecarboxylase activity. Additional evidence in favor of KARRER's original contention is presented in a recent paper[4].



codecarboxylase (?)

(I)

Publications on *histamine* on the other hand (here, of course, the antihistaminics are *not* included) have been restricted to the technique of histamine determination and to histamine determinations in skin and other organs in normal and pathological conditions.

But before discussing these, let us summarize some of the main-results obtained since the fundamental discoveries of BARGER and DALE[5], DALE and LAIDLAW[6], LEWIS[7] etc.

Histamine

The origin of histamine which is found in the animal body in sometimes surprisingly large quantities, is still not quite clear. It might derive from the essential amino acid histidine (to a small extent) by

[1] Taken in part from a paper presented at the combined Meeting of the A.A.A.S. and the A.C.S., Chicago, December 26, 1947. Revised October 1948.

[2] Warner Institute for Therapeutic Research, New York, N.Y.

[3] Literature on histamine has been thoroughly reviewed till 1930 in FELDBERG and SCHILF's[13], and till 1940 in GUGGENHEIM's book[14]. Quite recently, an excellent book has been published by D. BOVET and F. BOVET-NITTI (S. Karger, Basel, 1948), which covers the here discussed field in great detail.

[4] C. LYMAN, K. A. KUIKEN, and F. HALE, J. Biol. Chem. *171*, 33 (1947).

[5] H. T. FULLER *et al.*, Biochem. J. *41*, 11 (1947). – A. NEUBERGER and T. A. WEBSTER, Biochem. J. *40*, 576 (1946).

[6] D. A. HALL, Biochem. J. *41*, 299 (1947).

[7] G. J. MARTIN, Exp. Med. Surg. *5*, 191 (1947).

[8] K. SCHMID, Helv. chim. acta *29*, 979 (1946). – H. BAUR, Helv. physiol. acta *5*, C 9 (1947). – G. J. MARTIN, Exp. Med. Surg. *5*, 191 (1947). – C. TESAR and D. RITTENBERG, J. Biol. Chem. *170*, 35 (1947). – R. M. FEATHERSTONE and C. P. BERG, J. Biol. Chem. *171*, 47 (1947).

[9] W. D. MCELROY and H. K. MICHELL, Feder. Proc. *5*, 376 (1946).

[10] L. D. WRIGHT and H. F. RUSSO *et al.*, Amer. J. Physiol. *149*, 130 (1947). – E. W. PAGE, Amer. J. Obstetr. Gyn. *51*, 553 (1946). – T. W. CHATTAWAY, Biochem. J. *41*, 226 (1947). – W. FRANKL and H. S. DUNN, Arch. Biochem. *13*, 93, 103 (1947). – P. HOLTZ and K. WREDNER, Z. physiol. Chem. *280*, 1 (1944).

[11] C. J. MOREL, Helv. chim. acta *29*, 905 (1946). – J. R. KLEIN and N. S. OLSEN, Feder. Proc. *6*, 267 (1947). – H. A. KREBS, Biochem. J. *41*, 34 (1947).

[12] A. E. BRAUNSTEIN and M. G. KRITZMAN, Nature *158*, 102 (1946). – E. F. GALE, Adv. Encymol. *6*, 1 (1946). – P. KARRER and M. VISCONTINI, Helv. chim. acta *30*, 52, 268 (1947).

[13] W. FELDBERG and E. SCHILF, *Histamine* (Springer, Berlin, 1930).

[14] M. GUGGENHEIM, *Die biogenen Amine* (Karger, Basel, 1940).

[1] H. M. EPPS, Biochem. J. *39*, 42 (1945. – E. S. TAYLOR and E. F. GALE, Biochem. J. *39*, 52 (1945).

[2] P. KARRER and M. VISCONTINI, Helv. chim. acta *30*, 82, 268 (1947).

[3] I. C. GUNSALUS and W. W. UMBREIT, J. Biol. Chem. *170*, 416 (1947).

[4] P. KARRER, M. VISCONTINI, and O. FORSTER, Helv. chim. acta *31*, 1004 (1948).

[5] G. BARGER and H. H. DALE, Zbl. Physiol. *24*, 885 (1910).

[6] H. H. DALE and P. P. LAIDLAW, J. Physiol. *41*, 318 (1910).

[7] T. LEWIS, *The blood vessels, etc.* (London, 1927).

the activity of an amino acid oxidase or histidase[1], and (to a larger extent) by the activity of decarboxylases, such as are found in mammalian tissues[2] or produced by bacteria[3]. The presence of histidine decarboxylase in the human body, however, has not been definitely proven[4]. Most of the histamine is immobilized and probably pharmacologically inactivated, being bound to protein. The mechanism by which histamine is inactivated and by which it is released is unknown. Histamine *can* be released by the junction of antigen-antibody or by ultra-violet rays, by skin irritation (extreme cold or heat, etc.), by muscle contraction, under the influence of ascorbic acid, cobra venom, and in many other conditions. Particularly important, from the practical point of view, was the observation that histamine is released during, and most likely to a great extent responsible for certain anaphylactic and allergic manifestations[5]. Consequently, the mechanism of histamine release in anaphylactic, peptone, and ascaris shock was subject of intensive studies[6]. ROCHA and SILVA came to the conclusion that histamine is released in shock from the blood platelets under the influence of activated plasma trypsin. This, however, has lately been questioned by GEIGER[7]. According to DANIELOPOLU[8] histamine release is only secondary to the prior release of acetylcholine. The *distribution* of histamine in plants, animals, tissues, blood under normal and pathological conditions has been widely studied (GUGGENHEIM[9], p. 362). Blood histamine was found to be increased by 100 times in chronic myeloid leucemia[10], 456 times in insulin shock[11], 100–200 times in the blood of smokers[12], increased in the blood during scarlet fever[13], in blood during menstruation[14] and menstrual fluid[15], 200 times increased in the skin after adrenalectomy[16], to cite just a few examples.

Histamine determination in most of the cases was carried out, using the method of BARSOUM-GADDUM modified by CODE PARROT, and RICHET[1] published a bioassay method of histamine determination in organic fluids, based on the pharmacological action of anextract. Compared with that of a known quantity of histamine, HALPERN and WALTHERT[2] described a method which permitted determination of histamine in presence of histidine. CANTONI[3] criticized the usual guinea-pig gut method by showing that large doses of histamine will depress temporarily the contractile responsiveness of the gut.

The physiological activity of histamine has been subject of intensive investigation. Its contracting effect on the smooth muscles, dilating effect on capillaries, its secretory stimulating effect, hemocontraction, triple response of the skin, the similarities and differences of histamine and anaphylactic shock, are all well known and thoroughly reviewed by GUGGENHEIM (l. c.). It was found, furthermore, that histamine in low concentrations can accelerate the regeneration of wounded guinea-pig tissues[4], that histamine increases the permeability of erythrocytes for trypanblue[5] and for CNS[6]. Ulcers produced by histamine were photographed[7], and gastric ulcers induced by cinchophen were found to have lead to a simultaneous elevation of the blood histamine level[1]. In men, histamine injection produced gastric juice of high acidity but low peptic activity[8], and gastric acidity induced by histamine was much higher in men suffering from ulcers than in women patients[9]. During histaminic cephalgia the stomach acid curve was found to be elevated[10]. Histamine induced ulcers could not be prevented by vagotomy[11], and nitroglycerin accelerated the occurrence of such ulcers. Histamine as a possible mediator of pain, was studied by KOCHTOYANTS *et al.* in U.S.S.R.[12]. Histamine injection was made responsible for changes in the epinephrine content of the adrenals[13] and the action of histamine and acetylcholine on the

[1] S. EDLBACHER, P. JUCKER, and H. BAUR, Z. physiol. Chem. *247*, 63 (1937). – E. A. ZELLER, Helv. chim. acta *21*, 880 (1938). – M. E. GREIG and W. E. DE TURK, J. Pharmacol. *84*, 325 (1945). – L. F. LELOIR and D. E. GREEN, Feder. Proc. *5*, 144 (1946). – C. J. MOREL, Helv. chim. acta *29*, 905 (1946). – C. TARANTINO, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. *15*, 973 (1940); *20*, 712 (1945). – B. BORGHI, Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. *15*, 970 (1940). – O. WISS and M. KLINGLER, Helv. chim. acta *6*, 150 (1948).

[2] H. BLASCHKO, Adv. Encymol. *5*, 67 (1945).

[3] E. F. GALE, Adv. Encymol. *6*, 1 (1946).

[4] R. KAPELLER-ADLER, Wiener klin. Wschr. *60*, 395(1948).

[5] C. A. DRAGSTEDT, Quart. Bull. Northwest. Univ. *17*, 102 (1943).

[6] M. ROCHA e SILVA, J. Allergy *15*, 399 (1944). – M. ROCHA e SILVA and C. A. DRAGSTEDT, J. Pharmacol. *73*, 405 (1941). – L. B. JACQUES and E. T. WATERS, J. Physiol. *99*, 454 (1941). – D. DANIELOPOLU, Schweiz, med. Wschr. *78*, 567 (1948).

[7] E. GEIGER, Arch. Biochem. *17*, 391 (1948).

[8] D. DANIELOPOLU, Schweiz. med. Wschr. *78*, 567 (1948).

[9] M. GUGGENHEIM, *Die biogenen Amine* (Karger, Basel, 1940).

[10] C. F. CODE and A. D. MACDONALD, Lancet *2*, 730 (1937).

[11] O. BILLIG and F. H. HESSER, Arch. Neur. Psychiatr. Chicago *52*, 65 (1944).

[12] E. WERLE and G. EFFKEMAN, Klin. Wschr. *19*, 1160 (1940).

[13] M. CHAMBON, J. BERTHIER *et al.*, C. r. Soc. Biol. *138*, 542 (1944); *139*, 506 (1945).

[14] I. VANDELLI, Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. *17*, 315 (1942).

[15] G. GIBERTINI, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. *17*, 237 (1942).

[16] B. ROSE and J. S. L. BROWNE, Amer. J. Physiol. *124*, 412 (1938). – P. B. MARSHALL, J. Physiol. *102*, 180 (1943).

[1] J. L. PARROT, C. DEBRAY, and G. RICHET, C. r. Soc. Biol. *137*, 729 (1943).

[2] B. N. HALPERN and F. WALTHERT, C. r. Soc. Biol. *139*, 365 (1945).

[3] G. L. CANTONI and G. EASTMAN, J. Pharmacol. *87*, 392 (1946).

[4] F. PASQUINELLI, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. *15*, 960 (1940).

[5] M. ROCHA e SILVA and C. A. DRAGSTEDT, J. Pharmacol. *73*, 405 (1941).

[6] D. ROLLER, Klin. Wschr. *22*, 704 (1943).

[7] L. J. HAY, R. L. VASCO, C. F. CODE, and O. H. WANGENSTEEN, Surg. Gyn. Obst. *75*, 10 (1942).

[8] G. BJORKMAN, A. NORDEN, and B. VONAS, Acta physiol. Scand. *6*, 108 (1943).

[9] G. E. BROWN, Jr., and A. B. RIVERS, Amer. J. Digest. Dis. *12*, 33 (1945).

[10] T. F. THORNTON, E. H. STORER, and L. R. DRAGSTEDT, Proceedings *59*, 140 (1945).

[11] I. BARANOFSKY, S. FRIESER *et al.*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. *62*, 114 (1946).

[12] K. S. KOCHTOYANTS, D. E. RYVKINA, and R. L. MITROPOLITANSKAYA, (U.S.S.R.), see Chem. Abstr. *40*, 6645 (1946).

[13] L. BINET, C. r. Soc. biol. *135*, 1197 (1941).

ecretion of epinephrine was thoroughly studied[1] (see ater STAUB[2]).

The mechanism of histamine activity was investigated by chemists, pharmacologists and immunologists as well. The observation that 2-pyridylethyl amines had histamine-like activity, while 3- and 4-pyridylethyl amines had *no* such activity[3], led to the conclusion that the group:- CH—N—C($CH_2CH_2NH_2$)—C—CH— is "essential" for histamine-like activity.

The pharmacodynamic effects of histamine were attributed to the NH_2-group, while the imino group supposedly should act as the anchoring group, fixing histamine to the cell receptors[4]. This, however, was contradicted on the ground that arginine (claimed to be a specific histamine antagonist) also counteracts acetylcholine and pilocarpine, which do *not* have free amino groups[5].

It has been stated repeatedly[6] that histamine acts in isolated muscles and in shock not directly but by intervention of released acetylcholine (see later[7]). According to PARROT and RICHET[8] histamine is pre-existing in the tissues bound to protein which at the same time plays the role of a "fixed antibody". As soon as the antigen is introduced, it combines with the protein which simultaneously would release histamine and also heparin and perhaps acetylcholine. This interpretation is of course the opposite to DANIELOPOLU's[6] findings.

To begin with the technique we should mention that the accuracy of the classical BARSOUM-GADDUM-CODE method has been questioned by BRAM ROSE[9]. Of new methods we could mention BARAUD's[10] chemical determination of histamine (diazotization and colorimetric measurement) and HALPERN's electrophotometric method[11] which is based on PAULY's color reaction. Particularly important is MCINTIRE's[12] method of histamine purification which is suitable for quick determinations in series of samples, f. i. in blood plasma.

[1] D. DANIELOPOLU *et al.*, C. r. Soc. biol. *138*, 381 (1944).
[2] H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. *76*, 818 (1946); Helv. physiol. acta *4*, C 54 (1946); *4*, 539 (1946).
[3] L. A. WALTER, W. H. HUNT, and R. J. FOSBINDER, J. Amer. Chem. Soc. *63*, 2771 (1941). – C. NIEMANN and J. Y. HAYS, J. Amer. Chem. Soc. *64*, 2288 (1942).
[4] D. ACKERMAN and W. WASMUTH, Z. physiol. Chem. *260*, 155 (1939); *258*, 28 (1939).
[5] K. CREDNER and W. SCHUMRICK, Arch. Exptl. Path. *202*, 155 (1943/4). – W. JADASSOHN, H. E. FIERZ-DAVID, and H. VOLLENWEIDER, Helv. chim. acta *27*, 1384 (1944). – S. W. LANDAU and L. N. DAY, Bull. Johns Hopkin's Hosp. *74*, 55 (1944).
[6] D. DANIELOPOLU, Schweiz. med. Wschr. *78*, 567 (1948).
[7] N. AMBACHE, J. Physiol. *104*, 266 (1946). – B. N. CRAVER, N. Y. Acad. Sci., in press (1947). – N. EMMELIN and W. FELDBERG, J. Physiol. *106*, 482 (1947).
[8] J. L. PARROT and G. RICHET, C. r. Soc. Biol. *137*, 380 (1943).
[9] B. ROSE, Amer. J. Med. *3*, 545 (1947).
[10] J. BARAUD *et al.*, C. r. Soc. biol. *222*, 760 (1946).
[11] B. N. HALPERN and F. WALTHERT, C. r. Soc. biol. *139*, 365 (1945).
[12] F. C. MCINTIRE, I. W. ROTH, and J. L. SHAW, J. Biol. Chem. *170*, 537 (1947).

The histamine is extracted from an aqueous tissue extract with butanol and recovered from the same by means of cottonacid succinate, a new cation exchange medium. From this, the histamine is eluted with diluted HCl and neutralized with NaOH to give an isotonic solution ready for bioassay. Recoveries are quantitative.

*Anti*histamine levels can be determined by the same method and actually included in the same procedure. In this case, the aqueous tissue extract (before being treated with butanol) is extracted with ether. All amines, except histamine, will go into the ether which should *not* be filtered through the cation exchanger but worked up separately. MCINTIRE and his coworkers give no data on antihistamine determinations. Their data on blood histamine concern animals only. This method was improved upon by ROSENTHAL and TABOR[1]. Shortly afterwards MCINTIRE reported the discovery of a new quantitative reaction for histamine with 2:4-dinitrofluorobenzene[2].

PELLERAT[3] was the first one, to our knowledge, to do systematic histamine (and also antihistamine) determinations in *human* beings under normal and pathological conditions *and* also under antihistamine treatment.

According to PELLERAT, the skin of the normal human adult contains an average of about 20 mg/kg histamine, determined by CODE's method. This is lowered: in old age, after application of cold or heat, as a result of a TB-cuti-reaction, and in certain dermatoses.

Cooling by chlorethyl anesthesia e.g. reduced the histamine content of human skin from 15 or 19 mg to 3 mg (at the same time the histamine in the blood plasma was increased!). Consequently, skin which had been anesthetized did *not* react to *heat* with the usual wheal formation as normal skin did, since most of the histamine had disappeared. Further experiments indicated that skin histamine, displaced in this way, is fairly rapidly replaced, namely within about one hour. PELLERAT made the interesting observation (l. c., p. 16) that two of his guinea-pigs 5 minutes after chlorethyl anesthesia developed asthmatic dyspnœa, very similar to the one produced by a histamine aerosol. Later on, a possible explanation for this phenomenon will be discussed. According to DEKANSKI[4], the histamine content of the skin of the rat is increased after moderate burns (60°), while it is decreased after severe burns (80°). Examinations of the blood by PELLERAT showed that human subjects have practically no histamine in their plasma, and about 55–66 γ/l in total blood while under certain pathological

[1] S. M. ROSENTHAL and H. TABOR, J. Pharmacol. *92*, 425 (1948).
[2] F. MCINTIRE, Amer. Chem. Soc. Meetings, Chicago, March, (1948).
[3] J. PELLERAT, *Thesis* (Lyon, 1945) and Congres méd. français, Paris, Oct. 1947.
[4] J. DEKANSKI, J. Physiol. *106*, 33 (1947).

Table I
Pathological cases influenced by histamine (PELLERAT, l. c.)

Disease	Total blood (γ/l)	Plasma (γ/l)
Urticaria	90	30
Urticaria	115	25
Cured urticaria	90	traces
Prurigo	260	20
Artificial dermatite	128	32
Artificial dermatite	60	4
Zoster	160	traces
During Brocq	100	0
Pruritus with eczema	125	50
Pruritus after itches	100	45
Pruritus by itches	82	15
Pruritus by itches	85	15
Pruritus by eutaneous irritation	120	26
Pruritus by cutaneous irritation	150	28

conditions the blood showed an increase of plasma histamine up from zero to 50 and in total blood from 60–260 γ/l.

CODE and MACDONALD[1] had found 1937 a 100-fold increase of blood histamine in a case of chronic myeloid leucemia, and recently ROSE[2] reported a case with a 500-fold increase of total blood histamine. This patient, however, was neither allergic nor in shock. All or most of his histamine was evidently bound to the leucocytes.

PELLERAT (l. c.) does not give figures on asthma cases, and ROSE did not find an increase in blood histamine of asthma patients, while RANDOLPH and RACKEMANN[3] *did* find it.

The distribution of histamine over the different blood constituents has been studied by PARROT and GABE[4]. BUSINCO[5] determined the histamine content of the stomach wall of patients with gastric or duodenal ulcers. And VANDELLI[6] found considerable amounts (2·04 γ/cc) of histamine in human sperm.

Physiological effects of interest were noted by DESCHIENS and POIRIER[7]. They found that the damaging effects of repeated intramuscular injections of histamine into guinea pigs (in lung, liver, kidneys) are similar to those produced by poisoning with extracts of either *Ascaris megalocephala* or *Tænia saginata*.

Data on histamine liberation deserve particular attention. According to EISA[8] smooth, and particularly striated muscles, uterus, bladder, esophagus, heart, etc., all produce measurable amounts of histamine. Production of histamine by the heart is increased whenever the heart is made to work harder as f. i. during high arterial pressure, after adrenaline administration, during anoxemia, or under influence of small amounts of carbon dioxide.

Histamine liberation from muscles (EISA, l. c.)

Gastrocnemius of dog (40 g) contracted 10 sec produced	3·5 γ histamine
Heart at 50 mm Hg arterial blood pressure produced	0·6 γ histamine
Heart after 0·1 mg adrenaline, at 150 mm Hg produced	40·6 γ histamine
Heart supplied with fully oxygenated blood produced	0·34 γ histamine
Heart during anoxemia produced	26·0 γ histamine

In this connection it is also interesting that GOODMAN *et al.*[1] found increased capillary permeability under the influence of anoxemia. It has been reported by BOVET[2] that histamine is released also after administration of stilbamidines and of curare. The latter observation was confirmed by GROB *et al.*[3]. (Liberation of a histamine-*like* substance from muscle by curare had previously been reported by ALAM *et al.*[4].) Histamine liberation from the lung after adrenaline administration has been predicted (but not experimentally proven) by BURN and DALE in 1926[5]. EICHLER and BARFUSS[6] have shown strong histaminemia in *cats* after toxic doses of adrenaline. And STAUB[7] found histaminemia in *human* subjects after adrenaline administration. He also noticed that this histaminemia can be prevented by previous administration of an antihistaminic drug, such as Antistin—and finally formulated the thesis that histamine and adrenaline are partners in a compensatory mechanism, regulating the blood pressure. Consequently, blood pressure increase or vasoconstriction due to adrenaline would immediately be compensated by increased histamine production or release, and vice versa. BAUR and STAUB[8] found recently that the sympathomimetic drug Sympatol increased the histamine level of human blood plasma, just as adrenaline. According to GROSS[9] adrenalectomized animals withstand histamine shock almost as good as normal animals if balanced by

[1] C. F. CODE and A. D. MACDONALD, Lancet *2*, 730 (1937).
[2] B. ROSE, Amer. J. Med. *3*, 545 (1947).
[3] T. G. RANDOLPH and F. M. RACKEMAN, J. Allergy *124*, 50 (1941).
[4] J. L. PARROT and M. GABE, C. r. Soc. biol. *139*, 965 (1945).
[5] L. BUSINCO *et al.*, Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. *17*, 595, 598 (1942).
[6] F. VANDELLI, Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. *18*, 73 (1943).
[7] R. DESCHIENS and M. POIRIER, C. r. Soc. biol. *141*, 445 (1947).
[8] E. A. EISA, J. Roy. Egypt. Med. Ass. *29*, 134 (1946), see Chem. Abstr. *41*, 2147 (1947).

[1] J. GOODMAN, J. HENRY, and J. MEEHAN, J. Clin. Invest. *26*, 1119 (1947).
[2] D. BOVET, N. Y. Acad. Sci. Meetings, October, 1947, in press.
[3] D. GROB, J. L. LILIENTHAL, Jr., and A. M. HARVEY, Bull. Johns Hopkins. Hosp. *80*, 299 (1947).
[4] M. ALAM and G. V. ANREP *et al.*, J. Physiol. *95*, 148 (1939).
[5] J. H. BURN and H. H. DALE, J. Physiol. *61*, 185 (1926).
[6] O. EICHLER and F. BARFUSS, Arch. Exp. Path. Pharm. *195*, 245 (1940).
[7] H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. *76*, 818 (1946); Helv. physiol. acta *4*, C 54 (1946); *4*, 539 (1946).
[8] H. BAUR and H. STAUB, Helv. physiol. acta *6*, C 14 (1948).
[9] F. GROSS, Helv. physiol. acta *6*, 114 (1948).

soxycorticosterone (desoxy itself gives only little otection, according to DOBY[1]).

It has further been stated by DANIELOPOLU[2], AMCHE[3], and later supported by CRAVER[4] that histine (as well as barium) acts probably by releasing etylcholine. AMBACHE's conclusions, however, have en quite recently severely criticized by EMMELIN d FELBERG[5]. Epinephrine, acetylcholine and histine appear nevertheless, to be the principal actors volved in the intricate play of regulatory mechanism, ich might be dependent of, or influenced by a mber of other factors as yet unknown.

Antihistaminics

Before discussing recent progress in this field, let us mmarize some of the results prior to 1946:—

(a) *Natural histamine antagonists:*— Histamine is n the organism—subject to oxidative deamination histaminase (diaminoxydase of ZELLER[6]). This zyme leaves the imidazol ring of histamine intact d needs oxygen for its activity[7]. The question as to ether it is a flavoprotein, is not yet settled[8]. Histinase has been purified by LASKOWSKI[8] until his oduct was 24 times stronger than the commercially ailable preparation (Torantil), but it was too toxic be used in men against allergic manifestations, and *os* administration proved useless, since it is inactivd by pepsin and trypsin. According to LASKOWSKI, ., the hydrogen peroxide formed by the activity of staminase in the reaction

$$CH_2CH_2NH_2 + O_2 + H_2O \rightarrow R \cdot CH_2CHO + NH_3 + H_2O_2$$

nnot be demonstrated experimentally, because even e purest histaminase preparations available are ntaminated with catalase which immediately would stroy any H_2O_2 formed during the reaction.

Quantitative changes of histaminase in the blood d urine during pregnancy and particularly toxemic egnancy have been thoroughly investigated[9,10] and ve resulted in methods of rather accurate pregnancy terminations[10,11], and better insight into the histidinia of normal pregnancy, which is replaced by staminuria in certain toxemic pregnancies[12].

Other natural histamine antagonists are certain ino acids, such a arginine, spermine, which, however, are 100,000–1 million times *less* active than the synthetic antihistaminic substances. The mechanism of their activity started a long controversy[1]. In therapeutically effective amounts (their effectiveness *in vivo* has never been proven), these aminoacids would be much too toxic for human beings.

(b) *Synthetic histamine antagonists:*— In 1941 FELL, SHELDON *et al.*[2] coupled histamine with azoproteins and were able to stimulate *in vivo* the formation of histamine antibodies by repeated administration. With one of their products, marketed as „Hapamine", occasional relief was obtained in allergic conditions. Similar compounds were also prepared by WENT and KESTYÜS, 1942[3]. The specificity of the antibodies so formed, has, however, been questioned[4].

In 1943, ROCHA e SILVA[5] prepared several aminoacid conjugates which upon tryptic or acid hydrolysis liberated histamine. The most active compound of this series was only 3 times as active as arginine, and consequently no clinical tests have been made with these compounds.

The first synthetic preparations which deserve the name of *true* antihistaminic substances, were prepared at the Fourneau Institute in Paris and reported by BOVET and STAUB, 1937[6], and STAUB[7]. They were rather simple chemicals such as *N*,*N*-diethyl-N^1-phenyl-N^1-ethyl-ethylenediamine (F 1571) or thymoxyethyl-diethylamine (F 929). Within a series of 17 analogous amines and 21 ethers, the above two compounds were the most active. Given in doses of 10–20 mg/kg intravenously to guinea-pigs, they protected them against 2–6 otherwise lethal doses of histamine given subcutaneously. Similarly, the animals were protected against histamine aerosol and against anaphylactic shock. These compounds, however, were extremely toxic for men and could therefore not be used clinically. In 1940 intensive antihistamine research at the Rhône-Poulenc Laboratories in France, led to the discovery and marketing of R.P. 2339 (Antergan), which is *N*,*N*-dimethyl-N^1-phenyl-N^1-benzyl-ethylenediamine. This compound was about 4–5 times as active as the previous Fourneau compounds and at the same time far less toxic. Clinically, if provided effective relief in allergic manifestations, particularly in hay-fever and urticaria.

[1] T. DOBY, Schweiz. med. Wschr. *76*, 485 (1946).
[2] D. DANIELOPOLU, Schweiz. med. Wschr. *78*, 567 (1948).
[3] N. AMBACHE, J. Physiol. *104*, 266 (1946).
[4] B. N. CRAVER, N. Y. Acad. Sci., in press (1947).
[5] N. EMMELIN and W. FELDBERG, J. Physiol. *106*, 482 (1947).
[6] E. A. ZELLER, Helv. chim. acta *21*, 880 (1938).
[7] E. WERLE, Biochem. Z. *311*, 329 (1942).
[8] M. LASKOWSKI, J. M. LEMLEY, and C. K. KEITH, Arch. Biochem. 05 (1945).
[9] G. V. ANREP, G. S. BARSOUM, and A. IBRAHIM, J. Obstetr. iecol. *54*, 619 (1947).
[10] R. KAPELLER-ADLER, Brit. Med. J. 717 (1947).
[11] A. AHLMARK (Sweden), see Biol. Abstr. *21*, 8534 (1947).
[12] R. KAPELLER-ADLER, Wiener klin. Wschr. *60*, 395 (1948).

[1] D. ACKERMAN and W. WASMUTH, Z. physiol. Chem. *260*, 155 (1939); *258*, 28 (1939). – S. EDLBACHER, P. JUCKER, and H. BAUR, Z. physiol. Chem. *247*, 63 (1937).
[2] J. M. SHELDON, N. FELL, J. N. JOHNSTON, and H. A. HOWES. J. Allergy *13*, 18 (1941). – N. FELL, G. RODNEY, and D. E. MARSHALL, J. Immunol. *47*, 237 (1943).
[3] L. KESTYÜS (Debrecen), see Chem. Abstr. *38*, 3731 (1944). – I. WENT and L. KESZTYÜS (Debrecen, 1946), see: Chem. Abstr. *42*, 3062 (1948).
[4] G. S. COFFIN and E. A. KABAT, J. Immunol. *52*, 201 (1946).
[5] M. ROCHA e SILVA, J. Pharmacol. *77*, 198 (1943); *80*, 399 (1944).
[6] D. BOVET and A. M. STAUB, C. r. Soc. biol. *124*, 547 (1937).
[7] A. STAUB, Ann. Inst. Past. *63*, 400, 420, 485 (1939).

Since that time a number of other products have been marketed in Europe and in U.S.A. known by their trade-names as Neoantergan, Antistin, Pyribenzamine, Benadryl, etc. (Antergan has lately been withdrawn). Most of these compounds are strong local anesthetics; Neoantergan f. i. was found by DEWS *et al.*[1] to be 3 times as potent as Procaine. The local anesthetic properties (as well as the adrenergic potentiating effect[2] are independent of the antihistamine activity[3].

As to the possible mechanism of antihistamine activity, the following can be said:— these drugs do not enhance the activity of histaminase, they do not combine chemically with histamine[4], they most likely do not interfere with the formation of antibodies[5]. Some of the experimental results, however, seem to indicate that junction of antigen and antibody might be hindered by antihistaminics[6]. The most generally accepted theory is that antihistaminic substances displace histamine from the cell receptors rendering the tissues—in some as yet unknown way—less susceptible to the activity of histamine. According to STAUB[7] antihistaminics might be capable of preventing the formation of histamine. PAYOT[8] reported that they also hinder the enzymatic splitting of acetylcholine.

The name "antihistaminic substances" has been repeatedly criticized, and GILMAN has proposed to call them *histaminolytic* substances, because they do not interfere with the release of a chemical mediator but prevent him from reaching the receptor mechanism of receptor cells; consequently they ought to be considered not as physiological antagonists but rather as blocking agents[9].

Let us again begin with the technique:—

(i) *Technique of evaluation.*—Considerable time and effort has been spent to find reliable methods which would permit correct evaluation of the different synthetic antihistaminics. LEVY and SEABURY[10] described a spirometric method, and CASTILLO and DE BEER[11] used the so-called tracheal chain for evaluation of antihistaminic drugs. TRAUB *et al.*[12] determined the activity by measuring the ability of the drug to suppress hist-

[1] P. B. DEWS and J. D. P. GRAHAM, Brit. J. Pharmacol. *1*, 278 (1946).
[2] E. R. LOEW, Physiol. Rev. *27*, 542 (1947).
[3] B. N. HALPERN, G. PERRIN and P. B. DEWS, C. r. Soc. biol. *141*, 1125 (1947).
[4] A. STAUB, Ann. Inst. Past. *63*, 400, 420, 485 (1939).
[5] A. LEYA, C. r. Soc. biol. *140*, 194 (1946). – R. L. MAYER, PH. C. EISMAN, and K. ARONSON, J. Bacteriol. *52*, 257 (1946).
[6] P. VALLERY-RADOT, B. N. HALPERN, and A. HOLTZER, C. r. Soc. biol. *141*, 229 (1947). – S. W. LANDAU, H. L. HARRIOTT, and L. N. GAY, Bull. Johns Hopkins' Hosp. *83*, 343 (1948).
[7] H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. *76*, 818 (1946); Helv. physiol. acta *4*, C 54 (1946); *4*, 539 (1946).
[8] P. PAYOT, Schweiz. med. Wschr. *76*, 1159 (1946).
[9] A. GILMAN, J. Allergy, *19*, 281 (1948).
[10] L. LEVY and J. H. SEABURY, J. Allergy *18*, 244 (1947).
[11] J. C. CASTILLO and E. J. DE BEER, J. Pharmacol. *89*, 104 (1947).
[12] F. B. TRAUB, U. FRIEDEMANN, and D. LANDSTADT, J. Allergy *18*, 273 (1947).

amine action on the skin capillaries of the rabb
WELLS at the N.Y. Academy of Sciences[1] proposed
evaluate them by the help of a mathematical equat
which would relate the affinity constant of histam
for the cell receptor to the affinity constant of
antihistaminic drug for the cell receptor.

$$\frac{HR}{RT} = \frac{H}{H—\alpha + \frac{\alpha}{\alpha'} B + \frac{\alpha}{\alpha'\alpha''} B^2}$$

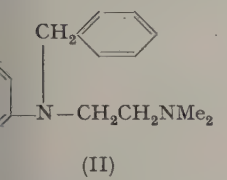
Very exact results were obtained by SCHILD[2] w
developed an idea of CLARK and RAVENTOS[3] which h
proposed to measure drug antagonism by using
measure of activity the concentration which wou
neutralize the effect of a 10-fold increase of active dr
SCHILD determined such values and called them
which stands for the negative logarithm to base 10
the molar concentration of an antagonistic drug whi
will reduce the effect of a multiple dose x of an acti
drug to that of a single dose. Each drug-antagon
pair is characterized by four p_A-values, and this gi
a more complete picture as the usual one which
influenced by duration of action and by concentrati
His graphs show that Neoantergan is an extrem
discriminating antagonist being 40,000 times as acti
against histamine as against acetylcholine. Atropine
1000 times as active against acetylcholine as it
against histamine. And Pethidine (ethyl-4-phenyl
methyl-piperidino-4-carboxylic acid, prepared
SCHAUMANN) hardly discriminates between the tw
STAUB[4] had noticed already 1939 that the strong
antihistaminic a given compound, the poorer an
acetylcholine it was, and vice versa. This point can
seen quite clearly on SCHILD's pictures.

SCHILD's method has recently been improved
MILLER and coworkers[5]. ROCHA e SILVA, howeve
considers the dynamics of recovery of the isolat
intestinal strip as a more reliable basis for quantitati
determinations of drug antagonism.

BUKANTZ and DAMIEN[7] discovered that antihi
aminic activity can be measured *in vivo* by means
fluorescein. In *normal* subjects fluorescein disappe
rapidly under the influence of histamine, and an
histaminic substances always neutralize this effect.
allergic subjects fluorescein alone is visible only fo
short time (probably due to presence of histamin
but when antihistaminics are added, fluorescence
visible for a prolonged period of time.

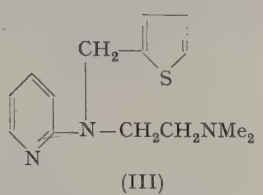
[1] J. A. WELLS, N. Y. Acad. Sci. Meetings, October 1947
press.
[2] H. O. SCHILD, Brit. J. Pharmacol. *2*, 189 (1947).
[3] A. J. CLARK and J. RAVENTOS, Quart. J. Exp. Physiol. *26*,
(1937).
[4] A. STAUB, Ann. Inst. Past. *63*, 400, 420, 485 (1939).
[5] L. C. MILLER, T. J. BECKER, and M. L. TAINTER, J. Pharma
92, 260 (1948).
[6] M. ROCHA e SILVA, and W. T. BERALDO, J. Pharmacol.
457 (1948).
[7] S. C. BUKANTZ and G. DAMIEN, Science *107*, 224 (1948).

ii) *New antihistaminics and related compounds.*—In cussing the new antihistaminics and some related npounds published during 1946/7, we have to men- n the *thiophen* analogs of Pyribenzamine (PBZ) re- ted almost simultaneously from the Laboratories of



(II)

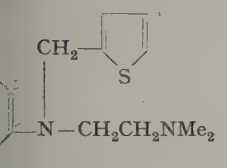
ribenzamine (Ciba) (PBZ)



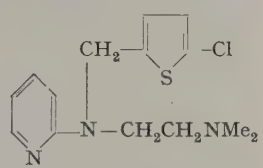
(III)

Thenylene (ABBOTT)
Histadyl (ELI LILLY)
W-53 (WM. R. WARNER)

BOTT[1], AMERICAN CYANAMID[2], MONSANTO[3] (in col- oration with ELI LILLY[4]), and WM. R. WARNER[5]. ICHTFIELD *et al.*[6] found superior activity and di- nished toxicity in animal experiments with the oro and bromo substituted thiophen derivatives (V) (VI), as compared with the unsubstituted com- und (III), which has about the activity of PBZ[7]. atrin (IV), the phenyl analog of Thenylene, has been orted by VIAUD[8] as being completely inactive

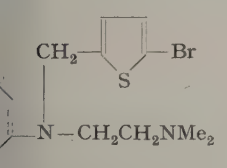


Diatrin (WARNER)
(IV)

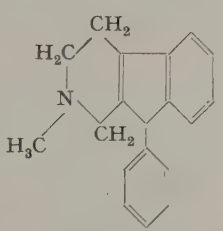


Chlorothen (AMERICAN CYANAMID)
(V)

P. 2740), but when prepared by LEONARD and LMSSEN[9] and tested by ERCOLI *et al.*[10] (all of the arner Institute for Therapeutic Research, New



Bromothen
AMERICAN CYANAMID)
(VI)

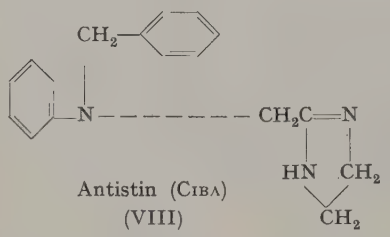


Thephorin (HOFFMANN-LA ROCHE)
(VII)

A. W. WESTON, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 980 (1947).
R. C. CLAPP *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 1549 (1947).
H. M. LEE, W. G. DINWIDDIE, and K. K. CHEN, J. Pharmacol. 183 (1947).
L. P. KYRIDES, F. C. MAYER, and F. B. ZIENTY, J. Amer. Chem. *69*, 2239 (1947).
N. ERCOLI, R. J. SCHACHTER, F. LEONARD, and U. V. SOLMSSEN, h. Biochem. *13*, 407 (1947).
J. T. LICHTFIELD Jr., *et al.*, Bull. Johns Hopkin's Hosp. *81*, 44 17).
S. M. FEINBERG and T. B. BERNSTEIN, J. Lab. Clin. Med. *32*,) (1947).
P. VIAUD, Produits pharmac. *2*, 53 (1947).
F. LEONARD and U. V. SOLMSSEN, J. Amer. Chem. Soc., in t (1948).
N. ERCOLI, R. J. SCHACHTER, W. C. HUEPER, and M. LEWIS, harmocol. *93* 210 (1948).

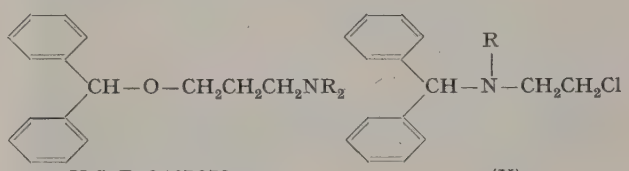
York, N.Y.), it was found to be about as active as Antergan, and of considerably lower toxicity. Pharmacological findings were born out by clinical reports (to be published shortly).

Thephorin of HOFFMANN-LA ROCHE[1] can be interpreted as a substance in which the aliphatic chain $-CH_2CH_2NMe_2$ has participated in ring closure, somewhat similar to Antistin (VIII). The clinical evaluation is still in progress, but in 25% of human allergy cases studied by KESTEN *et al.*[2] the side-effects were strong enough to warrant discontinuation.



Antistin (CIBA)
(VIII)

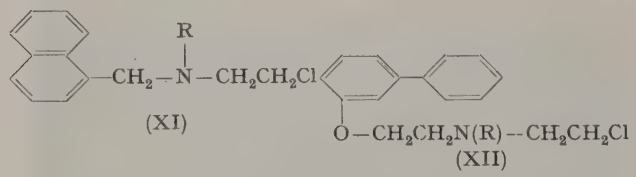
According to LEHMANN[1], Thephorin antagonizes epinephrin-induced responses, reduces the incidence of duodenal ulcers caused in dogs by continuous histamine administration, and influences the histamine-stimulated gastric secretion in dogs.



U.S. P. 2427878
RIEVESCHL (PARKE DAVIS)
(IX)

(X)

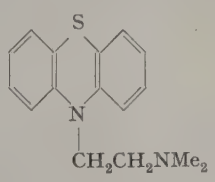
Reduction of histamine-induced gastric secretion is also claimed for RIEVESCHL's propyl ether of benzhydrol (IX), a Benadryl analog which is covered by U.S.P. 2427878[3].



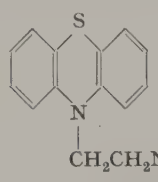
(XI)

(XII)

Several of the chloroethylamine derivatives (X, XI, XII) prepared by RIEVESCHL *et al.* were found by LOEW[4] to block and even reverse the pressor response



(R.P. 3015)
(XIII)



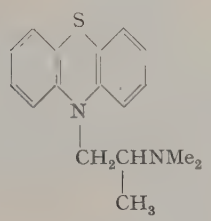
(R.P. 2987) Diparcol
(XIV)

[1] G. LEHMANN, N.Y. Acad. Sci., October Meetings 1947, in press.
[2] B. M. KESTEN and C. SHEARD, Jr., J. Invest. Dermat. *9*, 65 (1947).
[3] G. RIEVESCHL, U.S.P. 2427878.
[4] E. R. LOEW, Physiol. Rev. *27*, 542 (1947).

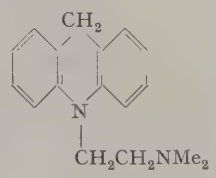
to epinephrine, just as Thephorin and F 929, but to a lesser degree than Dibenamine. The naphthyl derivative (XI) is as active as Neoantergan in preventing fatal histamine and anaphylactic shock in guinea-pigs, and these compounds have prolonged activity which is rapid in onset.

By far the most active antihistamine compounds known, belong to the series of phenothiazines, synthesized by CHARPENTIER of the Rhône-Poulenc Laboratories and described by HALPERN *et al.*, 1946[1]. Their activity is about 15 times that of PBZ, and the duration of action is 3 times that of Antergan or PBZ.

By means of compounds, such as R.P. 3277, HALPERN *et al.*[1] were able to protect guinea-pigs against 1500 lethal doses of histamine. These high doses led shortly afterwards to death, due to perforating stomach ulcers[2]. While R.P. 3015 and particularly R.P. 3277



(R.P. 3277) Phenergan
(XV)

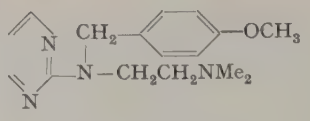


(Searle No. 1675)
(XVI)

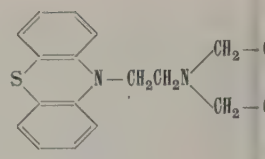
(Phenergan, XV) deserve great interest for their prolonged antihistamine activity, compound R.P. 2987 (Diparcol, XIV) was found to be useful in the treatment of Parkinsonism[3]. This compound (XIV) has originally been synthesized by GILMAN and SHIRLEY[4]. It was recently shown to be also a specific inhibitor of pseudo-cholinesterase[5]. Extremely high antihistamine activity is claimed for the acridan derivative (XVI). Its high toxicity, however, excludes clinical application[6].

We should also mention Neohetramine (XVII), Pyrrolazote (XVIII), Decapryn (XIX), compound C-5581-H (XX), Trimeton (XXI), and finally the thiazolyl analog of PBZ (XXII). All of these compounds are now in clinical investigation, and not enough material has been published to permit their correct evaluation.

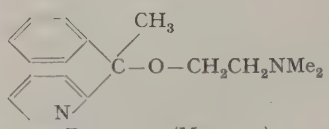
Combined medications are represented by Hydryllin (Searle), which is a chemically stable mixture of Benadryl-base with aminophylline[7]—and by Antistine/



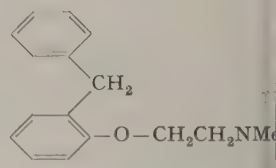
NH-188, Neohetramine
(NEPERA) marketed by WYETH
(XVII)



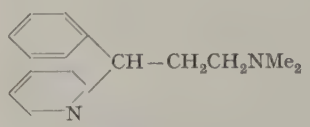
Pyrrolazote
(UPJOHN)
(XVIII)



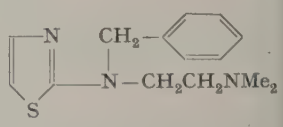
Decapryn (MERRELL)
(XIX)



C-5581-H (BRISTOL)
(XX)



Trimeton (SCHERING)
(XXI)



U.S. Pat. 2440703
(WHITE Laboratory)
(XXII)

Privine—a mixture marketed by CIBA and claimed be useful for topical application (in the eye and again insect bites). Evidence was found by KOEPF a coworkers for a synergistic effect between PBZ a ephedrine[1] and STAVRAKY reported that it is possib to potentiate the activity of antihistaminics by simu taneous administration of ferrous sulfate[2]. This understandable in view of TRETHEWIE's previous o servation that the mortality of phosgene-poison animals could be reduced by administration of ferro sulfate and ascorbic acid[3].

In the future we may well expect a number of mi tures made to enhance f. i. the weak antiasthma effe of antihistaminic substances, or to strengthen capilla resistance.

In this connection we should perhaps mention a fe substances which do not have antihistaminic, b which may have some anti-anaphylactic activity f. i. rutin which was shown by WILSON *et al.*[4] to ha protective effect against anaphylactic shock but on slight protective activity against histamine shock wh given 10–30 minutes before the shocking dose. RA MAN *et al.*[5] confirmed essentially WILSON'S result a came to the conclusion that rutin might preve liberation of endogenous histamine. (Quite recent however[6], these and other reports on the physiologi

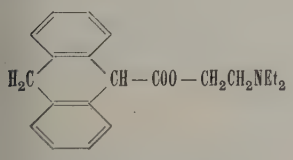
[1] B. N. HALPERN and R. DUCROT, C. r. Soc. biol. *140*, 361 (1946).
[2] B. N. HALPERN and J. MARTIN, C. r. Soc. biol. *140*, 830 (1946).
[3] J. SIGWALD, D. BOVET, and G. DUMONT, Rev. Neurol. France *78*, 581 (1946). – J. SIGWALD, A. GROSSIORD, and P. DUREL, Rev. Neurol. *79*, 683 (1947). – J. SIGWALD, Rev. Neurol. *79*, 776 (1947).
[4] H. GILMAN and D. A. SHIRLEY, J. Amer. Chem. Soc. *66*, 888 (1944).
[5] J. J. GORDON, Nature *162*, 146 (1948).
[6] D. L. COOK, W. E. HAMBOURGER, and M. M. WARBURG, Feder. Proc. *7*, 212 (1948). – H. B. FREESE, W. E. HAMBOURGER, and P. M. MICHIELS, Feder. Proc. *7*, 219 (1948).
[7] D. L. COOK, W. E. HAMBOURGER, and M. M. WARBURG, Feder. Proc. *7*, 212 (1948). – H. B. FREESE, W. E. HAMBOURGER, and P. M. MICHIELS, Feder. Proc. *7*, 219 (1948).

[1] G. C. KOEPF, C. E. ARBESMAN, and A. LENZNER, Feder. Pr *5*, 56 (1946).
[2] G. W. STAVRAKY, Feder. Proc. *7*, 257 (1948).
[3] E. R. TRETHEWIE, Med. J. Austral. *34*, 746 (1947).
[4] R. H. WILSON *et al.*, J. Pharmacol. *89*, 120 (1947).
[5] R. J. RAIMAN, E. R. LATER, and H. NECHELES, Science 368 (1947).
[6] T. A. GEISSMAN, Amer. Chem. Soc. Nat. Med. Chem. Symp Ann. Arbor, June 1948. – B. A. LEVITAN, Proc. Exp. Biol. M *68*, 569 (1948). – L. W. ROTH and I. M. SHEPPERD, Science 410 (1948).

tivity of rutin have been questioned.) According to AVOLLAY and coworkers[1] and lately confirmed by OYLE and PAPAGEORGE[2]. Rutin as well as ascorbic id inhibit the autoxidation of adrenaline. CLARK and EISSMAN, however, discovered certain simple hydroxy-henols which were more active in this respect then tin or citrin[3]. Thorotrast, which is stabilized colloidal orium dioxide (containing 24–26% ThO_2 by volume), as found by GOTH and HOLMAN[4] to be effective in otecting dogs against anaphylactic but not against stamine shock. FRANK[5] found that anaphylactic but t histamine shock can also be prevented by crotaline 63% of sensitized guinea-pigs, if given repeatedly fore the shocking dose. Since Crotalin liberates stamine, the beneficial effect of crotaline is supposed- due to development of histamine tolerance.

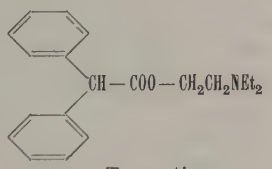
The antiacetylcholine and antihistamine action of caine, procaine, and percaine (against histamine rosol) was studied on guinea-pigs by FROMMEL *et al.*[6] d found to be considerable. The compound 9,10-hydroanthracene-9-carboxylate (XXIII), (prepared BURTNER and CUSIC[7]) a musculotropic compound, tained from the neurotropic Trasentine (XXIV) by ng closure between the two phenyl rings, had been ported in 1945[8] to have antihistamine activity, hich, however, was not considered to be specific. ARTMAN[9] recently stated that this compound, which as only 20 times more potent than papaverine ainst histamine shock, was quite strongly hypnotic d gave 80% benefit in bronchial asthma with opti-um dosages of 100–200 mg. Another compound, the e of which is claimed to be as effective and much fer than aminophyllin, is Khellin (XXV).

Its structure has been elucidated by SPAETH and RUBER[10] to be a dimethoxy-methyl-furanochromone d its structure is shown here next to Amethone[11],



β-diethylaminoethyl-9,10-hydroanthracene-9-carboxylate

(XXIII)



Trasentine

(XXIV)

[1] J. LAVOLLAY and J. NEUMANN, C. r. Acad. Sci. Paris *212*, 251 941). – J. LAVOLLAY and J. L. PARROT, C. r. Acad. Sci. Paris *5*, 496 (1942).

[2] A. L. ROYLE and E. PAPAGEORGE, Amer. Chem. Soc. Meetings, icago (March 1948).

[3] W. C. CLARK and T. A. GEISSMAN, Proc. Exp. Biol. Med. *7*, 1 948).

[4] A. GOTH and J. HOLMAN, J. Pharmacol. *89*, 379 (1947).

[5] D. E. FRANK, Ann. Allergy *5*, 156 (1947).

[6] E. FROMMEL *et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. *73*, 355 (1947).

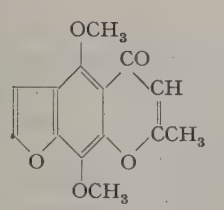
[7] R. R. BURTNER and J. W. CUSIC, J. Amer. Chem. Soc. *65*, 2, 1582 (1943).

[8] G. LEHMAN and P. K. KNOEFEL, J. Pharmacol. *83*, 95 (1945).

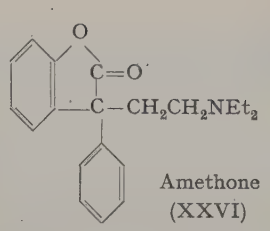
[9] M. M. HARTMAN, Ann. Allergy, in press (1948).

[10] E. SPAETH and W. GRUBER, Ber. Dtsch. chem. Ges., *71*, 106 (1938).

[11] A. W. WESTON, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 980 (1947).

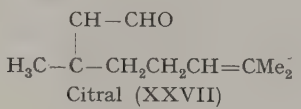


Khellin (XXV)



Amethone

(XXVI)



Citral (XXVII)

another furane derivative which is used against bronchial asthma and at the same time has slight antihistamine activity. Khellin has up to now been extracted from the Egyptian plant *Ammi visnaga* L., but recently its complete synthesis has been announced by DAVIS[1], having been accomplished by BAXTER, RAMAGE, and TIMSON[2]. According to this report, some of the synthetic analogs of Khellin were even more potent than Khellin itself.

From the Moscow Central Institute of Ophthalmology came news[3] that Citral (XXVII), a fragment of vitamine A, neutralizes the contraction of guinea-pig small intestine, produced by 1 γ of histamine: partially in solution 1:100,000, and completely in solution 1:50,000. ERCOLI[4] of our Laboratories tried Citral *in vivo* on guinea-pigs, but doses as high as 2 cc/kg subcutaneously and 5 cc/kg *per os* did not protect the animals against 2 lethal doses of histamine injected intravenously.

Quite recently a new antihistaminic substance was reported to have been isolated, for the first time, from a plant, *Euphorbia pilulifera*. It was found to be active on the isolated gut test, against histamine intoxication and also against anaphylactic shock. No further details have been published so far[5].

(iii) *Pharmacology.*—In regard to pharmacological work on antihistaminics we should mention first of all the excellent review recently published by LOEW[6]. There it is pointed out that some reactions attributed by MENKIN to Leukotaxine might be actually due to histamine, LOEW mentioned that it would be of great importance to obtain quantitative data relating to the inhibition of histamine and anaphylactic shock. Similarly, KABAT[7] recently stressed the necessity for quantitative immunochemical studies, measuring the amounts of antigen and antibodies required to elicit allergic reactions. (An attempt in this direction has

[1] J. S. H. DAVIS, Lancet 887, June 5 (1948).

[2] R. A. BAXTER, G. A. RAMAGE, and J. A. TIMSON, J. Chem. Soc. Lond., in press.

[3] S. D. BALAKHOVSKII, V. V. BARODATOV, and E. V. BUDNITSKAIA (U.S.S.R.), see: Chem. Abstr. *41*, 5176–g (1947).

[4] N. ERCOLI, unpublished.

[5] L. W. HAZELTON and R. C. HELLERMAN, Amer. Pharmac. Ass. Meetings, San Francisco, 1948.

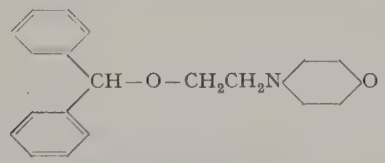
[6] E. R. LOEW, Physiol. Rev. *27*, 542 (1947).

[7] E. A. KABAT, Amer. J. Med. *3*, 535 (1947).

just been published by MARCUS[1] who studied the quantitative aspects of inhibition of anaphylactic shock in guinea-pigs.) This is important since larger doses of antihistaminic substances are required to prevent anaphylactic shock than to prevent histamine shock. LOEW believes that in anaphylactic shock histamine might be released in a more intimate contact with the effector portion of the reacting cells. (But here, experimental evidence is still lacking.) LANDAU and coworkers[2] are inclined to believe that the larger amount of antihistaminics required for antagonizing anaphylactic phenomena can be understood by assuming that simultaneously with histamine, *other* substances are released which, too, are antagonized by antihistaminics.

DALE, however, believes, in accordance with LOEW, that one has probably to differentiate between extrinsic histamine—which is extracellular and carried by the circulation—and intrinsic histamine which is liberated within the sensitized cell[3]. LOEW was able to show with the chloroethylamine derivatives (X, XI, XII) that antihistamine action is not only *independent* of adrenergic stimulation but can even be found in compounds which have epinephrine-blocking activity; on the other hand, epinephrine-blocking agents, such as Dibenamine or Priscol, are known which are devoid of antihistamine activity.

Evaluations of antihistamine activities of different preparations have been published by WINTER[4], GRAHAM[5], PRATT[6], SHERROD[7], KYSER *et al.*[8], LEGER[9], LAST[10], their coworkers and many others. ELLIS[11] and GRUHZIT[12] studied different Benadryl analogs, and the latter author reported that the morpholine analog of Benadryl (Linadryl) (XXVIII) was less active and *half* as toxic as Benadryl.



Linadryl (Parke Davis)
(XXVIII)

A clinical paper on this compound was published recently[13]. In a great number of papers the physiological activity of antihistaminics were studied. While antihistaminic substances do not antagonize histamine-induced gastric secretion, nor the hematological effects of histamine[1] they block or diminish most other secretory effects of histamine[2]. The effect of antihistaminic substances on the capillary permeability is probably the most important criterion for their effectiveness in human therapy[3,4]. Closely connected with the capillary permeability effect is the protection afforded by antihistaminics against the pulmonary edema induced by adrenaline or war gases, such as picryl chloride[5].

TRETHEWIE found that it is possible to reduce the mortality of guinea-pigs due to snake venoms by administration of antihistaminic substances together with heparin[6]. MAYER and KULL reported that antihistaminics are capable of antagonizing the spreading effect of hyaluronidase[7] and WINTER discovered that antihistaminic drugs have a potentiating effect on the sedative action of barbiturates[8]. Protection of rabbits against experimentally induced myocarditis by antihistaminic substances has been reported; the study of this phenomenon might shed new light on the etiology of rheumatic fever[9]. MAYER and BROUSSEAU[10] e.g. found in a study of mouse anaphylaxis that in this animal (which is 1000 times more resistent to histamine than the guinea-pig) antihistaminics act as synergists to histamine in histamine-poisoning. LOEW (l. c.), however, attributed the synergistic effect to the large amounts of acidic solutions injected. ERSPAMER and PAOLINI[11] reported that administration of antihistaminics to rats slowed down the purgative action of castor oil, colocynth, and senna. These authors were inclined to conclude that the purgative action of these agents was due—at least in part—to release of histamine. The negative phototaxis of *Daphnia* against uviol was shown to be probably due to the release of histamine, and is reversible by antihistaminic substances[12].

(iv) *Clinical work and mechanism of antihistamine activity.*—The therapeutic effectiveness of antihist-

[1] S. MARCUS, Proceedings *66*, 181 (1947).
[2] S. W. LANDAU, H. J. L. MARRIOTT, and L. N. GAY, Bull. Johns Hopkin's Hosp. *83*, 343 (1948).
[3] H. DALE, Brit. Med. J. *4570*, 281 (1948).
[4] C. A. WINTER, Feder. Proc. *6*, 228 (1947).
[5] J. D. P. GRAHAM, J. Pharmacol. *91*, 103 (1947).
[6] H. J. PRATT and R. BEUTNER, Feder. Proc. *6*, 363 (1947).
[7] T. R. SHERROD, E. R. LOEW, and H. F. SCHLOEMER, J. Pharmacol. *89*, 247 (1947).
[8] F. A. KYSER, J. C. MCCARTER, and J. STENGLE, J. Lab. Clin. Med. *32*, 379 (1947).
[9] J. LEGER and G. MASSON, Amer. J. Med. Sci. *214*, 305 (1947).
[10] M. R. LAST and E. R. LOEW, J. Pharmacol. *89*, 81 (1947).
[11] F. W. ELLIS, J. Pharmacol. *89*, 214 (1947).
[12] O. M. GRUHZIT and R. A. FISKEN, J. Pharmacol. *89*, 227 (1947).
[13] T. H. MCGAVACK *et al.*, J. Allergy *19*, 141 (1948).

[1] D. BOVET and F. WALTHERT, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. *19*, 81 (1946). – C. A. WINTER and C. W. MUSHETT, Feder. Proc. *7*, 136 (1948).
[2] F. F. YONKMAN, D. CHESS, D. MATHIESON, and N. J. HANSEN, J. Pharmacol. *87*, 256 (1946).
[3] M. R. LAST and E. R. LOEW, J. Pharmacol. *89*, 81 (1947).
[4] DELLA SANTA, *et al.* Rev. méd. Suisse rom. *67*, 716 (1947). – B. N. HALPERN and J. P. LAUBSCHER, Sem. hôp. Paris *24*, 667 (1948). – B. N. HALPERN and J. HAMBURGER, Canad. M. A. J. *59*, 322 (1948).
[5] B. N. HALPERN and S. CRUCHAUD, Presse méd. 764 (1947); Exper. *4*, 34 (1948); Acad. Sci. Paris, séance du 10 nov. 1947.
[6] E. R. TRETHEWIE and A. J. DAY, Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. *26*, 153 (1948).
[7] R. L. MAYER and F. C. KULL, Proc. Exp. Biol. Med. *66*, 392 (1947).
[8] C. A. WINTER, J. Pharmacol. *94*, 7 (1948).
[9] F. A. KYSER and J. C. MCCARTER, Proc. Inst. Med. Chicago, March 16, 396 (1947).
[10] R. L. MAYER and D. BROUSSEAU, Proc. *63*, 187 (1947).
[11] V. ERSPAMER and A. PAOLINI, Exper. *2*, 455 (1946).
[12] O. POUPA, Nature *161*, 235 (1948).

ninic substances in allergic manifestations, such as ticaria, hay-fever, angioneurotic edema, and nuerous others, has been very widely studied, and enueration of even a few of the clinical reports would lead too far. Instead, we shall mention here a few of the sser known papers which are of particular interest, cause the successful administration of antihistninics in some of these cases was unexpected and uld not have been anticipated on the basis of theotical considerations or even animal experimentation.

The effectiveness of the phenothiazine derivatives Parkinson disease has been mentioned before. enadryl too, gave relief in Parkinson, while PBZ did t[1]. Benefit was obtained by using antihistaminic bstances in the treatment of glomerulonephritis[2], ut[3], lepra[4], chickenpox[5], angina pectoris[6], and diation sickness[7].

Antihistaminics have been used successfully to treat in manifestations caused by sulfonamides or mold ducts, such as penicillin[8] or antirabic vaccine[9]. They evented side-effects due to curare[10] and adrenaline[11], d their use has been suggested to break any adrenne refractoriness existing in status asthmaticus[12]. ntihistaminics offset sensitiveness to liver and inlin[13], and side-effects due to blood transfusions[14]. They were effectively used for the rapid increase in tibody production[15], and to promote wound-healing[16]. They relieved pain in amputees and different war sualties[17] and were found useful adjuncts in the ntrol of the morphine withdrawal-syndrome[18].

Antihistaminics have finally also found application veterinary medicine, and were useful in the treatnt of laminitis[19] and of alveolar emphysema of rses[20].

This list which could be extended almost *ad libitum*, will suffice to show that antihistaminic substances have invaded the most diversified fields of clinical medicine.

One of the outstanding characteristics of antihistaminic drugs is that they seem to have usually insignificant physiological effects beside their specific antihistamine activity. They are not particularly toxic in therapeutic doses, they are not habit-forming and do not give rise to addiction. Side-effects are frequent, but usually of minor importance. The nature, occurrence, and prevention of the side-effects have been the subject of more then extensive studies. (Considering the time and the patience spent by many clinicians in assembling huge statistics on rather insignificant side-effects, one is tempted to hope that at least the same amount of time, energy, and money would be spent—to greater avail—for the study of some fundamental problems of which so many are still in the dark.)

Let us finally report on one French publication which has been printed already in 1945 but for some reason has not been properly evaluated in the literature which was to follow.

It is the thesis by PELLERAT[1] in which he described histamine and antihistamine determinations in the blood of patients treated with antihistaminics. The technique has been elaborated by WALTHERT[2] and consists in determining the minimum quantity of the solution in question capable of releasing the histamine spasm of an isolated guinea-pig gut (first having determined the amount antihistamine necessary to produce the same effect). PELLERAT found that after ingestion or injection of Antergan or Neoantergan the blood-histamine level was increased in both the total blood *and* in the blood plasma.

These histamine determinations were followed up for some time in the same patient and so it was found that f. i. before treatment with Antergan there were 90 γ histamine in total blood and 30 γ in the plasma (this was an urticaria case!). One day *after* adminis-

Table II

(from PELLERAT, *Thesis*, l. c., p. 48)

	Before R. P. 2339		After 2 hours	After 24 hours
Pel	Total blood 65 γ 0·20 gram *per os*	Total blood	180 γ	115 γ
Rau	Urticaria	Total blood	90 γ	
	0·5 gram 1 day	Plasma	30 γ	
	0·5 gram 5 days	Total blood	335 γ	
		Plasma	154 γ	
	0·6 gram 3 days	Total blood	366 γ	
		Plasma	162 γ	

[1] J. PELLERAT, *Thesis* (Lyon, 1945) and Congrès méd. français, Paris, Oct. 1947.

[2] F. WALTHERT, C. r. Soc. biol. *138*, 437 (1944); see also: PELLERAT, *Thesis* (Lyon, 1945), pp. 46 and 62.

[1] J. BUDNITZ, New England J. Med. *238*, 874 (1948).
[2] F. REUBI, Helv. med. acta *12*, 547 (1945).
[3] P. L. VIOLLE, Presse méd. *55*, 882 (1947).
[4] L. A. BOX, Hawaii Med. J. *7*, 303 (1948).
[5] H. GROSS, Schweiz. med. Wschr. *78*, 159 (1948).
[6] J. MCEACHERN, Canad. Med. Ass. J. *58*, 503 (1948).
[7] A. DEVOIS and P. RENSONNET, J. Radiol. Electr. *28*, 425 (1947).
[8]. VOLTERRANI, Minerva med. *38*, 455 (1947).
[8] D. M. PILLSBURY, J. Amer. Med. Ass. *133*, 1255 (1947). – I. SUCHETT-KAYE, Brit. Med. J. *974* (1947).
[9] A. SLIPYAN, Ann. Allergy *6*, 428 (1948).
[0] D. GROB, J. L. LILIENTHAL, and A. M. HARVEY, Bull. Johns pkin's Hosp. *80*, 299 (1947).
[1] H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. *76*, 818 (1946).
[2] F. F. YONKMAN, N. Y. Acad. Sci. Meetings, May 14 (1948).
[3] E. BARTELHEIMER and T. AFENDULIS, Z. exp. Med. *104*, 31 38). – C. F. GASTINEAU and M. D. LEAVITT, Proc. Mayo Clin. 316 (1946). – R. B. HUNTER and D. M. DUNLOP, Brit. Med. J. (1947).
[4] L. S. BLUMENTHAL and M. H. ROSENBERG, J. Amer. Med. Ass. , 20 (1947).
[5] R. MEIER and K. BUCHER, Exper. *2*, 140 (1946). – A. LEYA, . thérap. *3*, 1 (1946).
[6] M. J. DRIESSENS and Y. YEUDEVILLE, Lille Chirurg. *3*, 92 (1948).
[7] M. WAHL, Thérapie, Paris *2*, 17 (1947).
[8] P. KELLS, South. Med. J. *41*, 134 (1948).
[9] W. F. KOCHAN, Veter. Rec. Lond. *60*, 257 (1948).
[0] N. J. OBEL and C. G. SCHMITERLÖW, Acta pharmacol. toxicol. 1 (1947).

Table III
(from PELLERAT, *Thesis*, l. c., p. 49)

Before R. P. 2339		After 2 hours	After 24 hours
Mich Total blood 35 γ Plasma 6 γ	Total blood Plasma	500 γ 190 γ	280 γ 62 γ

Table IV
Histaminemic concentrations after injection of 0·1 gram of R.P.2786 given intramuscularly (from PELLERAT, *Thesis*, l. c., p. 51)

Before R. P. 2786		After 2 hours	After 24 hours
Rui Total blood 56 γ Plasma 5 γ	Total blood Plasma	1050 γ 350 γ	450 γ 120 γ

tration of 0·5 g Antergan, there were 335 γ in total blood and 154 γ in the blood plasma. The same increase of blood histamine was observed after injection of Antergan, Neoantergan, and R. P. 2325 intramuscularly given.

Finally, PELLERAT determined the amounts of *antihistamine* in the blood, and again:— most of it was concentrated in the blood plasma!

Table V
(from PELLERAT, *Thesis*, l. c., p. 67)

		After 2 hours	After 24 hours
Mich injection of 0·1 g R.P.2339	Total blood	725 γ	500 γ
	Plasma	500 γ	400 γ
Bui injection of 0·1 g R.P.2786	Total blood	280 γ	150 γ
	Plasma	160 γ	95 γ
Pel injection of 0·1 g R.P.2325	Total blood	1800 γ	1200 γ
	Plasma	1350 γ	900 γ

After injection of 0·1 g Antergan he found 725 γ in total blood, 500 γ in the plasma. In the same subject 24 hours later, 500 γ in total blood and 400 γ in the plasma.

PELLERAT came to the conclusion—and this is in accord with the generally accepted view—that tissue-histamine is displaced by antihistaminic substances from the cell receptors, and is liberated into the blood, where it is found circulating in the plasma and gradually adsorbed to, and thereby detoxified by the cellular elements of the blood. Part of the plasma-histamine will be neutralized by antihistamine, which is *also* circulating in the plasma, provided it is there in sufficiently high concentration.

PELLERAT has tried to explain the so-called "histaminoide accidents" which sometimes occur after antihistamine treatment (and also the asthma of his guinea-pigs after chlorethylanesthesia, mentioned in the beginning), in the following way:— It is well known that different tissues of one and the same organism are sensitive to histamine to a different degree. One could now imagine f. i. that the *skin* of a patient treated fo urticaria with an antihistaminic drug would be mor sensitive to the antihistamine than it is to histamin The cell receptors of the skin will then accept th antihistamine, and the free blood plasma histamin will, now increased, reach the pulmonary tissue, whic might be *more* sensitive to histamine than to the ant histamine which is also present in the blood plasma. such is the case, and *not enough* antihistamine circulating in the blood plasma of such a patient, w might actually *produce* asthma, or other symptom which can be classified as "histaminoide accidents".

Since it also has been shown that the more powerfu an antihistaminic compound is, the more it is retaine in the tissue, and the less circulating in the bloo (PELLERAT, l.c., p.65), we may well expect from th advent of new and more powerful antihistaminics a increase of such "histaminoide accidents".

Several cases of severe side-effects have been re ported after antihistamine treatment[1], and in order t understand and possibly to avoid them, it will b advisable to use the new methods which permit rapi blood plasma histamine and antihistamine determina tions in series of samples. Quantitative determination of sulfonamides and other drugs in the blood have bee done routinely for years, and it might now be im portant to extend the clinical hematological wor with antihistaminics in certain selected cases to *bloo chemistry*, and not to restrict it to the examination o possible pathological changes in the number of cel lular elements. Even if we believe that the actua mechanism of antihistamine action is much mor complicated and most likely quite different from th one pictured by PELLERAT, his experiments if re peated on a larger scale and with improved methods may help to a better understanding of the actua mechanism.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist ein Versuch, den Fortschrit der Histamin- und Antihistaminforschung während de letzten zwei Jahre zu beschreiben. Da die Literatur i GUGGENHEIMS Buch, *Die biogenen Amine*, bis 1940 be rücksichtigt ist, erschien es notwendig, die Lücke vo 1940–46 mit einer Übersicht zu schließen, welche die i dieser Zeit entstandenen Arbeiten umfaßt.

Die *Histamin*forschung der letzten Jahre hat sic nicht so sehr auf fundamentale Probleme konzentrier als vielmehr auf die Vervollkommnung der Technik de Histaminbestimmung im Gewebe und Blut unter nor malen und pathologischen Bedingungen. Arbeiten, wel che die physiologischen Wirkungen und den Mechanis mus der Freisetzung des Histamins betreffen, wurde besonders eingehend behandelt.

Die *Antihistamin*forschung der letzten Jahre hatt nicht nur die Entdeckung mehrerer neuer Produkte zu Folge, sondern eine weitgehende Vervollkommnung de

[1] W. H. BLANTON and M. E. B. OWENS, J. Amer. Med. Ass *134*, 754 (1947). – F. G. CRANDALL, in: Forman's letters Int. Corresp Soc. of Allergists, 11th ser., p. 2/3 (1947). – E. C. KERN, J. Med. Soc New Jersey 347 (1947).

ethoden zur vergleichenden Bestimmung. Da Antihistinika nicht sehr wirksam gegen Asthma sind, wurden er auch solche (*nicht* antihistaminische) Drogen behandelt, welche Antiasthma-Aktivität besitzen und öglicherweise als Zusatzdrogen für Antihistaminika Frage kommen.

Einige pharmakologische und klinische Resultate wurden erwähnt, mit spezieller Berücksichtigung der Histamin- und Antihistaminspiegel-Bestimmungen im menschlichen Blut sowie PELLERATS Theorie der «accidents histaminoïdes».

Die Bibliographie umfaßt 174 Arbeiten.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

s auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich r Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Observation sur la diffraction de la lumière par les tissus

L'étude de la diffraction de la lumière par des tissus genre de la mousseline, tulle et surtout soie à bluter, urnit de jolies expériences, propres à illustrer la éorie de la formation des spectres de Fraunhofer.

La diffraction est produite par les trous du tissu qui nt disposés aux nœuds d'un réseau à mailles rectngulaires de dimensions $a\,b$ (fig. 1). Les rayons pallèles issus d'une source monochromatique ponctuelle

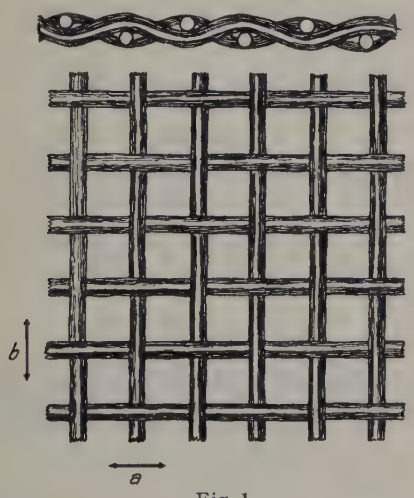


Fig. 1.

nnent dans le plan focal d'une lentille à long foyer acée derrière la toile, un système de points lumineux g. 2) distribués aux sommets d'un réseau dont la aille a les dimensions

$$A = \frac{\lambda f}{a},\quad B = \frac{\lambda f}{b}$$

= longueur d'onde, f = distance focale de la lenle). L'intensité d'un point lumineux de coordonnées , kB (h et k = nombres entiers) peut être calculée par formules classiques en tenant compte des dimensions de la forme des trous. Si l'on incline le plan du réseau r rapport à l'axe optique du système, la figure de fraction change. En inclinant d'un angle α (fig. 3) le eau, par rotation autour d'une de ses directions principales (p. ex. b). les points lumineux du plan focal sont placés pratiquement aux nœuds d'un réseau de maille

$$A = \frac{\lambda f}{a \cos\alpha},\quad B = \frac{\lambda f}{b},$$

c'est-à-dire que les rangées verticales s'espacent d'autant plus que l'angle α devient plus grand. Quand on fait croître l'angle α, on est surpris de constater, à partir d'une certaine valeur de α, *l'apparition de nouveaux points lumineux placés sur des rangées intermédiaires* correspondant à des valeurs

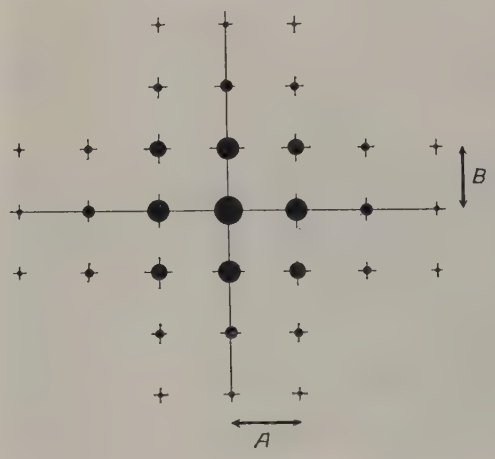


Fig. 2.

$$h = \frac{1}{2},\ h = \frac{3}{2} \ldots,\ k = \frac{1}{2},\ k = \frac{3}{2},\ \text{etc.}$$

On peut expliquer l'apparition de ces nouveaux spectres (fig. 4) en considérant la projection du réseau de la toile sur un plan perpendiculaire à l'axe du système. En effet, la figure de diffraction d'un réseau incliné est en première approximation, la même que celle qu'on obtiendrait avec un réseau ayant la forme de cette projection. La projection, à cause de l'entrelacement des fils du tissu, ne présente plus un système uniforme de trous, mais un ensemble de *trous différemment orientés*, T et T' (fig. 3). La figure suppose un réseau à maille centrée de dimensions $a^* = 2\,a\cos\alpha$, $b^* = 2\,b$.

Si nous prenons comme origine le centre d'un trou T,

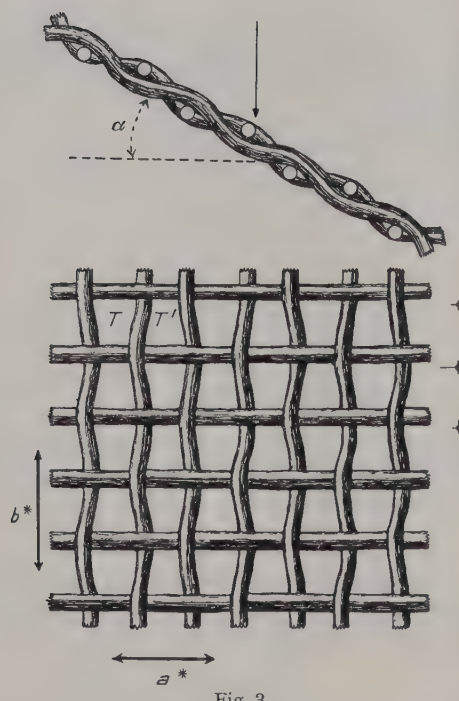


Fig. 3.

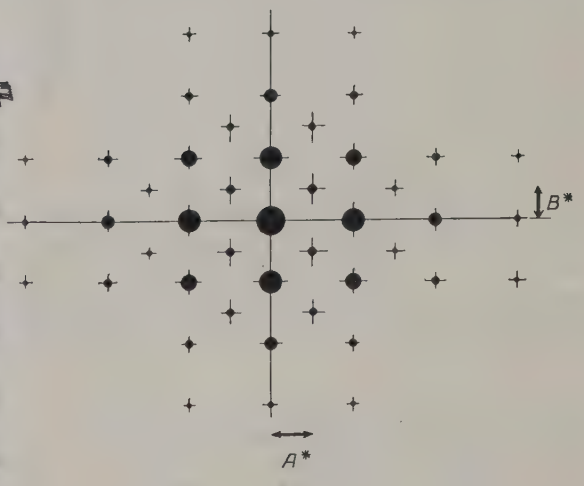


Fig. 4.

les coordonnées du centre des autres trous seront

pour les trous T: $\left(m, n\right)$ et $\left(m + \frac{1}{2}, n + \frac{1}{2}\right)$,

pour les trous T': $\left(m + \frac{1}{2}, n\right)$ et $\left(m, n + \frac{1}{2}\right)$

(m et n entiers).

Les points lumineux du spectre de Fraunhofer seront placés aux nœuds d'un réseau de dimensions

$$A^* = \frac{\lambda f}{2\,a\cos\alpha}\,;\quad B^* = \frac{\lambda f}{2\,b}\,.$$

Chaque point lumineux du spectre est donné par deux coordonnées $x = h\,A$, $y = kB$ (h et k nombres entiers) et peut être désigné par les deux nombres $h\,k$ correspondants. L'intensité des divers points lumineux peut être calculée en tenant compte de l'amplitude diffractée par les divers trous de la toile et de la différence de phase qui existe entre eux. Nommons $F_{h\,k}$ l'amplitude diffractée dans la direction du point $h\,k$ par un trou T et $F'_{h\,k}$ celle diffractée dans la même direction par les trous T.

L'amplitude totale diffractée dans une direction $h\,k$ est proportionnelle à

$$F_{hk}\left(1 + e^{2\pi i\left(h\frac{1}{2} + R\frac{1}{2}\right)}\right) + F'_{hk}\left(e^{\pi i h} + e^{\pi i k}\right).$$

Par conséquent, l'amplitude sera proportionnelle à

$F_{hk} + F'_{hk}$, quand h et k seront tous deux pairs,
$F_{hk} - F'_{hk}$, quand h et k seront tous deux impairs,

nulle, quand h et k sont l'un pair et l'autre impair.

Les spectres supplémentaires (h et k impairs) deviennent plus intenses quand la différence $F_{hk} - F'_{hk}$ devient plus grande, (c'est-à-dire quand α croît).

Ces expériences réussissent très bien avec de la soie à bluter, de mailles $a = b = 0{,}1$ mm. En regardant à l'œil nu un point lumineux éloigné, quand le tissu est incliné d'à peu près 60°, on observe très bien l'apparition des spectres supplémentaires.

L'observation qui fait le sujet de cette note, est propre à illustrer par des expériences de cours certains points de la théorie de la diffraction des rayons X par les cristaux (réseau réciproque), et peut servir à analyser, par l'étude de la diffraction, les systèmes de fibres microscopiques ou submicroscopiques entrelacées à la façon des tissus.

J. Garrido

Instituto Nacional de física y química, Madrid, le 15 avril 1948.

Summary

Some particularities of the diffraction spectra produced by the lattice of a tissue have been discussed. An account is given of the apparition of supplementary diffraction maxima when the light-beam forms an angle ≠ 90° with the lattice-plane.

Sur l'application de la théorie générale de symétrie à la cristallographie

Les recherches mathématiques récentes sur la symétrie se basent sur les notions de la théorie des groupes. On donne au terme «symétrie» un sens très vaste, en comprenant sous ce mot chaque opération qui établit une congruence de la figure à elle-même, en particulier l'identité, les rotations, les réflexions, etc.[1]. Pour les polyèdres avec un axe principal la théorie général de symétrie donne une classification qui s'applique immédiatement aux classes cristallines; on les divise en plusieurs ensembles[2] que nous allons appeler ici «système isorythmiques». Ce partage est indépendant de la notion du réseau de Bravais, ce qui permet d'éviter les difficultés causées par le fait que les cristaux de la même classe peuvent avoir différents réseaux de structures.

[1] A. Speiser, *Theorie der Gruppen von endlicher Ordnung* (Berlin 1937), pp. 76–104.

[2] A. W. Schubnikow, Симметря (*Symétrie*, en russe) (Moscou Léningrad 1940), p. 53.

Tableau des classes cristallines

Suite	Systèmes isorythmiques					
	arythmique (unitaire)	binaire	ternaire	quaternaire	sénaire	cubique
r	r1 (C_1) asymétrique	r2 (C_2) birythmique	r3 (C_3) trirythmique	r4 (C_4) quadri-rythmique	r6 (C_6) rythmique sénaire	rC (T) rythmique cubique
d	d1 = r2	d2 (D_2) bidiamétrale	d3 (D_3) tridiamétrale	d4 (D_4) quadri-diamétrale	d6 (D_6) diamétrale sénaire	dC (O) diamétrale cubique
m	m1 (C_s) planaire	m2 (C_{2v}) biméridionale	m3 (C_{3v}) triméridionale	m4 (C_{4v}) quadri-méridionale	m6 (C_{6v}) méridionale sénaire	mC (T_d) méridionale cubique
e	e1 = m1	e2 (C_{2h}) équatoriale binaire	e3 (C_{3h}) équatoriale ternaire	e4 (C_{4h}) équatoriale quaternaire	e6 (C_{6h}) équatoriale sénaire	–
a	a1 (C_i) centrale	a2 (S_4) alternant binaire	a3 (C_{3i}) alternant ternaire	–	–	aC (T_h) alternant cubique
c	c1 = m2	c2 (D_{2h}) cruciale binaire	c3 (D_{3h}) tricruciale	c4 (D_{4h}) quadri-cruciale	c6 (D_{6h}) cruciale sénaire	–
o	o1 = e2	o2 (D_{2d}) biondulaire	o3 (D_{3d}) triondulaire	–	–	oC (O_h) ondulaire cubique

Je me propose: 1° d'exposer le principe de la systématisation isorythmique des cristaux possédant un axe ncipal, en employant la théorie du diviseur normal groupes sous une forme simplifiée; 2° d'appliquer même principe au système cubique des cristaux; 3° de senter le projet d'une terminologie nouvelle pour les sses cristallines.

Nous divisons les symétries de chaque cristal *en ines* qui jouissent des propriétés suivantes. Une nétrie, de la chaîne X, composée avec une symétrie la chaîne Y donne comme produit une symétrie qui partient à la chaîne XY déterminée par X et Y d'une nière univoque et appelée composition de X et Y. chaînes forment un groupe par rapport à l'opération composition, la chaîne R qui constitue l'unité du upe: $R \cdot R = R$, sera appelée *rythme*[1].

Pour les cristaux avec un axe principal de répétition, s établissons le partage suivant des symétries en înes – par rapport à l'axe principal x,n-aire donné $n \geqslant 1$): 1° les rotations simples par rapport à l'axe x stituent le rythme R, l'identité y appartient comme ation de 0°, 2° les rotations de 180° par rapport aux s secondaires constituent la chaîne D dite diamétrale, es réflexions par rapport aux plans passant par l'axe onstituent la chaîne méridionale M, 4° la chaîne atoriale E contient toutes les symétries obtenues me produits de la réflexion par rapport au plan ncipal et d'un élément du rythme R, 5° la chaîne rnant A contient les symétries inverses qui sont des duits de la réflexion par rapport au plan principal et d'une rotation simple de $\frac{2k+1}{2n} \cdot 360°$ par rapport à l'axe x, où $k = 0,1,\ldots n\text{-}1$.

Pour les cristaux du système cubique, nous donnons le nom du rythme aux 12 symétries (rotations) du dodécaèdre asymétriquement pentagonal. Le rythme détermine le partage des symétries en chaînes. Je renonce d'énumérer tous les éléments de chaque chaîne et je me borne à donner les exemples qui justifient l'emploi des mêmes noms de chaînes et montrent l'analogie entre l'axe ternaire d'un cristal du système cubique et un axe principal d'autres cristaux. J'appelle chaîne diamétrale D celle-ci qui contient, parmi ses éléments, les rotations de 180° par rapport aux axes perpendiculaires aux axes ternaires. La chaîne méridionale M contient les réflexions par rapport aux plans passant par un axe ternaire, la chaîne alternant A – les symétries inverses par rapport à l'axe ternaire.

Les classes des cristaux qui possèdent le même rythme, forment un système isorythmique. Les classes qui possèdent les chaînes du même genre dans des systèmes différents, forment une suite. La suite appelée rythmique et désignée par r, contient les cristaux avec la seule chaîne de symétries R, la suite diamétrale d – avec les chaînes RD, méridionale m – avec RM, équatoriale e – avec RE, alternant a – avec RA, cruciale c – avec RDME, ondulaire[1] o – avec les chaînes RDMA. Le symbole et le nom de chaque classe cristalline va contenir l'indication de la suite et du rythme, sauf les classes du système arythmique dans lequel je garde les noms connus de MIERS. Le tableau ci-dessus présente les symboles et les noms proposés, l'indication du rythme a la forme d'un préfixe, lorsque cette forme me paraît

[1] En termes de la théorie des groupes, le rythme est un diviseur nal du groupe de toutes les symétries, les chaînes sont ses enles accessoires et forment le groupe facteur.

[1] C'est A. M. RUSIECKI qui m'a proposé ce nom.

juste. Par exemple, le cristal tricrucial possède 3 «croix» formées par l'intersection perpendiculaire des plans de réflexion. Les symboles de Schoenflies sont inscrits entre parenthèses, les égalités indiquent la possibilité d'un choix préférable de l'axe principal. S. Jaskowski

Séminaire mathématique de l'Université de Toruń, Pologne, le 6 novembre 1948.

Summary

The author applies the theory of the normal divisor of groups to explain a known division of crystal classes with a main-axis and to extend this division on the cubic system of crystals. The scheme of a new terminology and systematization for crystal classes is given under the form of the table.

Dispersion longitudinaler Erdbebenwellen

Wie die Ultraschallforschung gezeigt hat[1] sind drei Ursachen für die Absorption elastischer Wellen maßgebend: 1. innere Reibung, 2. Wärmeleitung und 3. innermolekulare Schwingungen. Mit jeder Absorption ist ursächlich eine Dispersion verbunden. Unter normalen Bedingungen tritt sie durch Wärmeleitung gegenüber der übrigen Absorption zurück und eine Abschätzung zeigt, daß sie, bei dem physikalischen Zustand des Erdmantels, durch Wärmeleitung einen wesentlichen Beitrag liefern muß. Die Absorption durch Wärmeleitung und Reibung führt stets zu anomaler Dispersion, d. h. die kürzesten Wellen haben die größte Geschwindigkeit[2]. Absorption und Dispersion durch innermolekulare Schwingungen tritt, wie H. O. Kneser[3] gezeigt hat, insbesondere ein, wenn die Relaxationszeit in der gleichen Größenordnung wie die Periode der Schallwelle ist. Die Relaxationszeit ergibt sich zu[4]

$$\tau = \frac{4\pi\eta r^3}{kT} \qquad (1)$$

wobei r der Molekülradius, η die Zähigkeit und T die absolute Temperatur ist. Eine Überschlagsrechnung zeigt, daß maximale Absorption der longitudinalen Raumwellen in einem Gebiet eintreten muß, in dem die Viskosität etwa 10^{12} Poise beträgt. Geht man von der von Maxwell[5] aufgestellten Beziehung

$$\eta = \tau\,\mu \quad (\mu = \text{Torsionsmodul}) \qquad (2)$$

aus, so kommt man zu dem gleichen Ergebnis.

Ist die Periode der Welle in der gleichen Größenordnung wie die Relaxationszeit, so können sich, wie W. Kuhn und A. Rittmann[6] gezeigt haben, keine Transversalwellen ausbilden. Gleichzeitig ergibt das Absinken der Relaxationszeit in die Größenordnung der Periode der Welle eine Abnahme der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der longitudinalen Wellen in 2900 km Tiefe. Hierzu ist noch zu bemerken, daß, da es sich um eine Relaxationserscheinung handelt, dieser Übergang (nach derselben Überlegung) *allmählich* stattfinden muß, und daß daher der Radius des «Erdkerns» von der Periode der Wellen abhängen muß.

[1] Vgl. die Zusammenfassung von Bergmann, *Der Ultraschall* (VDI-Verlag 1943).

[2] Vgl. Gutenberg, *Handbuch der Geophysik*, Band 4, S. 23 (1932).

[3] H. O. Kneser, Z. techn. Phys. *16*, 213 (1935); Ann. Phys. (5) *32*, 277 (1938).

[4] Siehe z. B.: P. Debye, *Polare Molekeln* (Hirzel-Verlag (1929),

[5] E. Maxwell, Phil. Trans. Roy. Soc. London *49*, 157 (1867).

[6] W. Kuhn und A. Rittmann, Geol. Rdsch. *32*, 215 (1941). – W. Kuhn, Naturw. *30*, 689 (1942); Exper. *2*, 391 (1946); *4*, 23 (1948).

Eine Klärung dieser Fragen ist durch Dispersio messungen möglich. Dispersionsmessungen liegen bis jedoch nicht vor. Es wurde deshalb versucht, aus d Registrierungen des Wiechert-Seismographen des H sigen geophysikalischen Observatoriums festzustell ob Dispersion vorhanden ist und ob eine quantitat Auswertung möglich ist.

Nimmt man an, daß am Bebenherd nur ein Imp auftritt, den man als Überlagerung verschiedener W len auffassen kann, so werden sich die einzelnen Wel mit verschiedener Geschwindigkeit längs verschieder Bahnen ausbreiten. Letzteres macht eine *unmittelb* Auswertung der Dispersionsmessungen unmöglich. ist dazu erforderlich, für die verschiedenen Frequenz Laufzeitkurven aufzustellen und daraus die Geschw digkeit für die verschiedenen Tiefen zu berechnen. D setzt, da nur ein sehr kleiner Teil der Registrierung für diese Messungen auswertbar ist, ein umfangreich Material voraus, wie es hier nicht zur Verfügung ste

Bei den ausgewerteten Registrierungen ergab sich Beben mit einer Herdentfernung zwischen 4000 u 8500 km und über 10000 km, wie wegen der Absorpti und Dispersion auf Grund der Zähigkeit und Wärm leitung zu erwarten ist, anomale Dispersion. Der Unt schied der Laufzeiten der Wellen mit Perioden zwisch 0,5 und 3 sec beträgt bei Entfernung bis 8000 km 15 sec. Bei Entfernungen von etwa 16000 km ste diese Differenz bis auf 60 sec an. Bei Entfernung zwischen 8500 und 10000 km tritt bei den kürzer Wellen normale Dispersion ein; es treffen zunäch Wellen mit einer Periode von 1–2 sec ein, während kürzesten Wellen erst etwa 5–10 sec später eintreffe Dieses Verhalten kann man qualitativ auf Grund von W. Kuhn und A. Rittmann entwickelten Vorst lungen deuten, wenn man berücksichtigt, daß die kü zesten Wellen tiefer eindringen und in Gebiete gelange in denen die Relaxationszeit gleich der Periode Welle ist. In diesem Gebiet ist die Ausbreitungsg schwindigkeit kleiner, die Laufzeit der Welle wird dan größer. Es ergibt sich noch eine grundlegende Kons quenz. Die Berechnung der bisherigen Laufzeitkurv geht davon aus, daß keine Dispersion vorhanden bzw. daß die zuerst eintreffenden Wellen stets die gl chen sind. Dies ist, wie die Messungen zeigen, offenb nicht der Fall. Den Laufzeitkurven kommt im Er fernungsbereich von 8500–10000 km keine Realität Damit ergibt sich natürlich auch eine andere Geschwi digkeitsverteilung der Wellen im Erdinnern, besonde in der wegen der Unstetigkeitsfläche interessierend Tiefe von 2900 km. Eine quantitative Klärung dies Fragen erfordert für die verschiedenen Frequenzen Aufstellung von Laufzeitkurven als auch eine Berec nung der Geschwindigkeitsverteilung. K. Altenbu

Physikalisches Institut der Universität Leipzig, d 10. Oktober 1948.

Summary

The absorption of longitudinal spatial waves caus by friction, heat conduction, and inner-molecular osc lations leads to the assumption of an abnormal dispe sion of these waves. This is confirmed by own infor ative measurements of waves corresponding to a fo distance of up to 8,500 km and over 10,000 km. Wav corresponding to a focal distance of 8,500 to 1,000 k which have passed close by the "earth core", a dispersed normally. This can be understood qualitative from Kuhn's hypothesis. It results that the travelli time curves are not probably related to reality.

Emploi de la N-chlorosuccinimide comme réactif de synthèse

IEGLER et ses collaborateurs[1] ont cherché, sans nd succès, à employer divers composés N-chlorés et particulier la N-chlorosuccinimide comme agents de ruration des systèmes allyliques (substitution d'un rogène du carbone voisin de la double liaison).

r on sait, depuis les travaux de KARRER et SCHMID[2], les réactions de bromuration au moyen de la N-nosuccinimide peuvent être catalysées par de tes quantités de peroxydes organiques ou par la ière ultra-violette. Ces effets catalytiques semblent quer que la réaction se fait par l'intermédiaire de caux libres en solution.

e chlorure de sulfuryle, en présence de peroxyde, met de transformer le toluène en chlorure de benzyle c d'excellents rendements. Par contre, il provoque addition de chlore sur la double liaison du cyclo-ène dans les mêmes conditions expérimentales[3]. Ce tif se différencie donc de la N-bromosuccinimide qui ne avec le cyclohexène, uniquement un produit de stitution (3-bromocyclohexène).

nous a dès lors paru intéressant d'étudier le com-tement de la N-chlorosuccinimide en présence de lyseurs et d'inhibiteurs des réactions par radicaux es.

Tous avons trouvé qu'en présence de peroxyde de zoyle, ce réactif permet de préparer facilement le rure de benzyle à partir du toluène.

e cyclohexène nous ayant donné des résultats peu ourageants, nous avons décidé d'étudier systéma-ement l'influence de divers catalyseurs et de quel-s solvants sur le toluène (tableaux I, II et III).

Tableau I

ériences effectuées avec un excès de toluène comme solvant portions: 2,4 M de toluène pour 1 M de N-chlorosuccinimide)

	Catalyseur	Durée (à l'ébullition)
	Lampe à mercure*	4 min
	Peroxyde de benzoyle 10% . . .	6 min
	Lampe de Wood**	23 min***
	Peroxyde de benzoyle 0,5% . . .	57 min
	Lampe de Wood + hydroquinone 0,11%	1 h 37 min
	Lumière du jour	2 h 31 min
	Obscurité	8 h 47 min
	Lampe de 150 watts + lumière du jour indirecte	9 h 18 min
	Lampe de Wood + hydroquinone 1,16%	19 h 20 min

Lampe à mercure «Philora» (Philips) dont l'enveloppe de verre é enlevée et ballon en quartz.

* Lampe à mercure «Philora» (Philips) dans enveloppe filtre de d et ballon en Pyrex.

** Toluène: 66,4 g; rendement en chlorure de benzyle: 92%; ement en succinimide récupérée: 98%.

es durées n'ont, bien entendu, qu'une valeur re-ve. La réaction est considérée comme terminée, que la solution ne donne plus de coloration avec un

K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN et E. KELMANN, Annalen *551*, 80 (1942).

P. KARRER et H. SCHMID, Helv. chim. acta *29*, 573 (1946).

N. S. KHARASCH, H. C. BROWN et T. H. CHAO, J. Amer. Chem. *62*, 3435 (1940). – N. S. KHARASCH et H. C. BROWN, J. Amer. n. Soc. *61*, 3433 (1939).

Tableau II

Expériences effectuées dans le tétrachlorure de carbone comme solvant (proportions: 1,2 M de toluène, 1 M de N-chlorosuccinimide et 1,97 M de tétrachlorure de carbone).

N°	Catalyseur	Durée (à l'ébullition)
10	Lampe à mercure	1 h 39 min
11	Peroxyde de benzoyle 10% . . .	2 h 20 min
12	Peroxyde de benzoyle 0,5% . . .	3 h 16 min
13	Lampe de Wood	20 h 30 min
14	Lumière du jour	52 h 17 min
15	Lampe de 150 watts + lumière du jour indirecte	124 h
16	Obscurité	129 h 11 min*

* Il reste du chlore actif dans le milieu réactionnel.

Tableau III

Expériences effectuées en présence de différents solvants; catalyseur: lampe à mercure (quantités: toluène: 8,3 g; N-chlorosuccinimide: 10,2 g).

N°	Solvant	Durée (à l'ébullition)
17	Chlorobenzène (14 cm³)	6 min
18	Benzène (20 cm³)	57 min
19	Tétrachlorure de carbone (14 cm³)	1 h 39 min

papier filtre imbibé d'une solution d'iodure de potassium légèrement acide.

On voit que le tétrachlorure de carbone, dont l'emploi semble être universellement adopté pour la N-bromosuccinimide, n'est pas un bon solvant dans le cas qui nous intéresse (expérience N° 19).

On constate également que la réaction est considérablement retardée par l'addition de faibles quantités d'hydroquinone (expériences N^{os} 5 et 9). Ce phénomène, qui, chose curieuse, ne semble pas avoir été

Tableau IV

Expériences effectuées avec un excès de xylène comme solvant (proportions: 2,4 M de xylène pour 1 M de N-chlorosuccinimide). Catalyseur: lampe à mercure.

N°	Dérivé à chlorer	Durée (à l'ébullition)	Rendement en succinim. récupérée	Rendement en chlorure de xylyle
20	o-xylène: 25,45 g. (0,24 M)	4 min	97%	72%*
21	m-xylène: 25,45 g. (0,24 M)	5 min	97%	73%*

* Traces de dérivé dichloré. – Tout récemment, la monochloruration du p-xylène a été réalisée dans des conditions analogues, avec des rendements très voisins.

Tableau V

Expériences effectuées en présence de solvant (proportions: 0,5 M de xylène pour 1 M de N-chlorosuccinimide). Catalyseur: lampe à mercure.

N°	Dérivé à chlorer	Durée (à l'ébullition)	Solvant	Rendement en succin. récup.	Rendement en dichloroxylène
22	o-xylène: 12,0 g.	6 h 03 min	benzène: 53 cm³	93%	60%
23	m-xylène: 10,81 g.	14 min	chlorobenzène: 37 cm³	95%	68%

Tableau VI
Expériences effectuées à la lumière du jour.

N°	Dérivé aromatique	N-chloro-succinimide	Solvant	Durée	Remarques	Rendement
24	Alcool benzylique (12,98 g)	13,35 g	Chloro-benzène (18,5 cm³)	30 min	Pas de chauffage externe; la réaction s'est déclanchée à froid	74% (sous forme de 2,4-dinitro-phénylhydrazone)
25	Alcool benzylique (1,3 g)	1,34 g	Pyridine (5 cm³)	moins de 5 min à chaud	La réaction se déclanche en chauffant légèrement. La solution devient rapide-ment brune	74% (sous forme de 2,4-dinitro-phénylhydrazone)
26	Benzhydrol (2,21 g)	1,34 g	Pyridine (5 cm³)	20 min à température ordinaire puis 5 min à chaud	La réaction se déclanche en chauffant légèrement. La solution devient jaune, puis brune	77% (sous forme de 2,4-dinitro-phénylhydrazone)
27	Benzaldéhyde (1,27 g)	1,34 g	Benzène (2 cm³)	18 min	Chauffage à reflux	60% (sous forme d'a-cide benzoïque)

étudié dans le cas de la N-bromosuccinimide, constitue à notre avis un indice très sérieux en faveur d'un mécanisme en chaîne par radicaux libres.

Les tableaux IV et V donnent les résultats obtenus en faisant réagir des quantités variables de N-chlorosuccinimide sur l'ortho- et le méta-xylène.

A ce stade de nos recherches nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de préparer le benzaldéhyde en traitant l'alcool benzylique par la N-chlorosuccinimide.

Le résultat de cette expérience est frappant. En effet, la réaction s'amorce spontanément (même à l'obscurité) et sans l'intervention de catalyseur. La solution s'échauffe rapidement et il y a un abondant dégagement d'acide chlorhydrique. Le rendement en aldéhyde, isolé sous forme de 2,4-dinitrophénylhydrazone, dépasse 70% (expérience N° 24). Afin de capter l'acide chlorhydrique dégagé et éviter la formation possible de chlorure de benzyle, nous avons effectué la réaction dans de la pyridine comme solvant (expérience N° 25). Il n'est peut-être pas sans intérêt de relever que l'alcool benzylique est un inhibiteur bien connu des réactions d'autoxydation.

Enfin, nous avons obtenu de la benzophénone et de l'acide benzoïque (après hydrolyse) en traitant respectivement le benzhydrol et le benzaldéhyde par la N-chlorosuccinimide.

Toutes ces expériences n'ont qu'un caractère d'orientation et nous comptons maintenant:

1° Entreprendre leur étude approfondie au point de vue pratique et théorique.

2° Etudier l'effet de différents substituants dans le noyau benzénique.

3° Essayer d'étendre ces réactions à d'autres systèmes aromatiques et à des dérivés vinylogues (exemple: méthylstyrylcarbinol).

4° Poursuivre l'étude de l'action de la N-chlorosuccinimide sur des dérivés possédant un atome de carbone secondaire ou tertiaire activé et porteur de groupements divers.

5° Examiner le comportement d'autres agents d'halogénation et en particulier de la N-bromosuccinimide, du chlorure de sulfuryle et de la N-chlorophtalimide.

Les résultats de ces recherches seront publiés en détail dans le «Bulletin des Sociétés chimiques belges».

Ces travaux ont été effectués grâce à l'appui financier accord l'un de nous (M.F.H.) par l'Institut pour l'encouragement de recherche scientifique dans l'industrie et l'agriculture.

M. F. Hebbelynck et R. H. Mart

Service de chimie organique, Université libre Bruxelles, le 21 août 1948.

Summary

(1) *N*-chlorosuccinimide has been shown to react wi toluene under the influence of light or in the presen of peroxides, to give benzyl chloride in 92% yield.

(2) The speed of the reaction using different catalys (Tables I and II) and solvents (Table III) has be studied.

The speed is a maximum when the reaction is carri out in a quartz flask in the presence of U. V. light a with either an excess of toluene (experiment No. 1) chlorobenzene (experiment No. 17) as diluent.

(3) The reaction is inhibited by the presence of small amount of hydroquinone (experiments Nos. and 9).

(4) The monochlorination of o-, m-, and p-xylene a the dichlorination of o- and m-xylene are discrib (Tables IV and V).

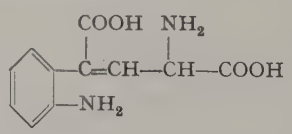
(5) N-chlorosuccinimide reacts vigorously with benz alcohol to give benzaldehyde in 74% yield.

Benzhydrol similarly gives the corresponding keto in 77% yield.

This new type of reaction is being studied further.

Polarographie de la cynurénine

En 1931, Y. Kotake[1] isola la cynurénine, une sub tance intermédiaire de la transformation du trypt phane en acide cynurénique. Il a attribué à cette sub tance la formule suivante:



[1] Y. Kotake et I. Iwao, 2 Physiol. Chem. *195*, 146 (1931).

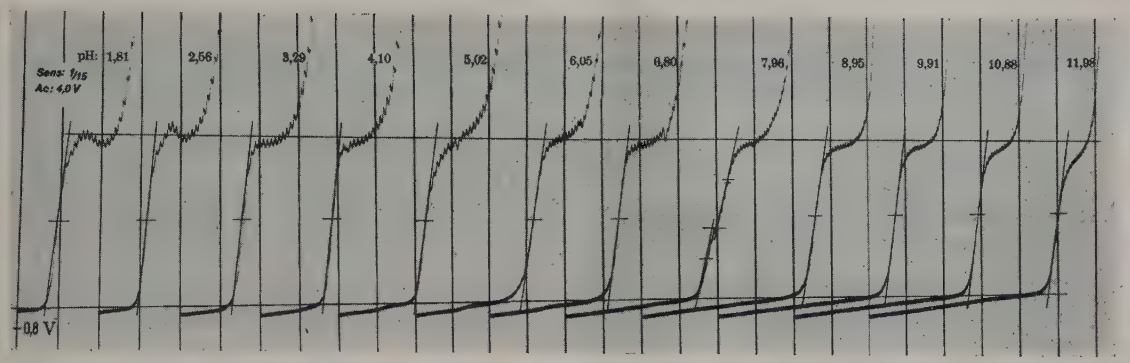
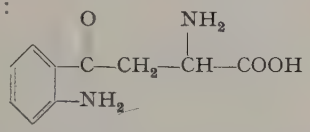


Fig. 1. – Courbes polarographiques de la cynurénine. Tampon Britton et Robinson. Concentration maximum 10 mg%. On a travaillé avec l'électrode de calomel saturé.

Tatum et ses collaborateurs[1], et indépendamment de es auteurs, Butenandt[2], ont prouvé que la cynurénine oue un rôle beaucoup plus important qu'on ne le ensait dans la biochimie des gènes. Butenandt[2,3] a tudié plus en détail la constitution chimique de cette ubstance et a modifié la formule de Kotake de la açon suivante:



Il a proposé cette modification en se basant sur deux ynthèses[3,4] et sur la décomposition de la forme racénique[5] en ses antipodes optiques au moyen du ucre. Malgré cette preuve[6,7], donnée par Butenandt, Kotake a continué à maintenir[8] la formule proposée par ui-même. Ces deux formules étant assez différentes, ous avons essayé de voir quel était l'effet de la cynuénine à l'électrode à gouttes de mercure quand on fait arier la valeur de p_H. D'après les travaux publiés usqu'à présent sur la polarographie, nous savons qu'on eut très bien réduire par cette méthode les aldéhydes t les cétones, possédant une double liaison en α, β-osition[9].

Entre le p_H de 2 à 12, dans la solution de tampons de Britton et Robinson[7] ou de McIlvaine[9], la cynurénine onne des courbes polarographiques, parfaitement reroductible, dont la hauteur est égale (fig. 1) et directement proportionnelles à la concentration de la substance issoute (fig. 2).

Les courbes polarographiques ainsi obtenues ressemblent à celles de l'acétophénone, de l'o-aminoenzaldéhyde[10] et surtout de la lobéline, de la lobélanine t de la nor-lobélanine[11]. L'o-aminoacétophénone n'a as été examinée, nous ne l'avions pas à notre disposiion.

Quand le p_H atteint des valeurs allant de 6,8 à 8,2, une seule courbe polarographique de la cynurénine put présenter deux paliers. Il est difficile de dire si le premier palier correspond à la forme non dissociée et la deuxième à la forme dissociée ou s'il s'agit d'une céto-énol-tautomérie.

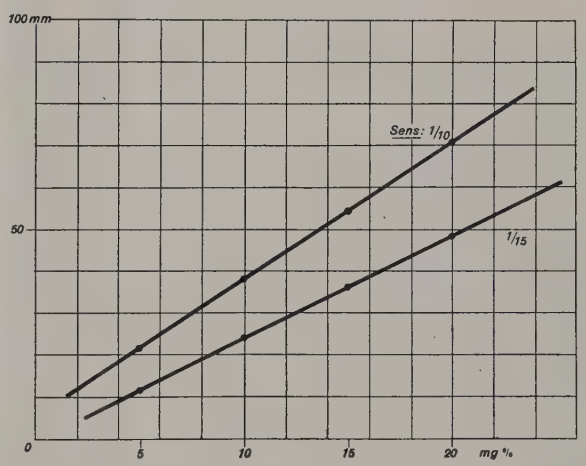


Fig. 2. – Courbe d'étalonnage construite d'après la hauteur des paliers polarographiques et de la concentration de la cynurénine. *X* concentration de la cynurénine, *Y* hauteur des paliers polarographiques.

A la suite des recherches citées plus haut, concernant la polarographie des aldéhydes et des cétones, puis, d'après les expériences acquises par la polarographie, des acides pipérique, sorbique, cinamique et crotonique[1], nous ne pouvons pas confirmer l'opinion de Kotake relative à la constitution chimique de la cynurénine, nous penchons plutôt vers l'opinion de Butenandt.

Nous pouvons aussi doser la cynurénine par la méthode polarographique même entre les valeurs de p_H de 2 à 12.

Nous remercions M. A. Butenandt d'avoir bien voulu nous envoyer de la *d,l*-cynurénine. Nous remercions aussi M. R. Brdička qui a eu l'amabilité de vérifier nos courbes polarographiques.

F. Šantavý

Institut de biologie de la Faculté de médecine de l'Université Palacky, Olomouc, Č. S. R.

Zusammenfassung

Es wurde Kynurenin in Beziehung zum p_H polarographisch studiert. Auf Grund der polarographischen

[1] E. L. Tatum, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. *25*, 486 (1939). – E. L. Tatum et G. W. Beadle, Science *91*, 458 (1940). – E. L. Tatum et A. I. Haagen-Smit, J. Biol. Chem. *140*, 575 (1941).

[2] A. Butenandt, W. Weidel et E. Becker, Naturw. *28*, 63 (1940); *28*, 447 (1940).

[3] A. Butenandt et coll., Physiol. Chem. *279*, 27 (1943).

[4] A. Butenandt, W. Weidel et I. Neckel, Physiol. Chem. *281*, 120 (1944).

[5] A. Butenandt et R. Weichert, Physiol. Chem. *281*, 122 (1944).

[6] J. Heyrovsky, *Polarographie* (Springer, Wien 1942).

[7] S. Britton et R. A. Robinson, J. Chem. Soc. London *133*, 458 (1931).

[8] Y. Kotake, J. Chem. Soc. Japan *63*, 1545 (1942); C. A. *41* 072c (1947).

[9] W. M. Clark et H. A. Lubs, J. Biol. Chem. *25*, (1916).

[10] K. Procházka et F. Šantavý, sous presse.

[11] F. Šantavý, Čas. čes. lékárn. *57*, 190 (1944).

[1] O. Hanč et F. Šantavý, Čas. čes. lékárn. *47*, 135 (1946).

Analyse wird die von Butenandt angegebene Konstitution für richtig gehalten und die polarographische Methode zur quantitativen Bestimmung des Kynurenins anempfohlen.

Chromosomes sexuels géants chez un Campagnol, *Microtus agrestis* L.

Le genre *Microtus* présente une variabilité extraordinaire de conditions chromosomiques: les espèces suivantes ont été étudiées jusqu'ici:

Espèces	Auteurs	2 *N*	*Hétérochrom.*
M. arvalis Europe	R. Matthey et P. Renaud, 1937[1]	46	*X–Y*
M. nivalis Europe	R. Matthey, 1947[2]	56	*X–Y*
M. townsendii E.-U.	J. C. Cross, 1931[3]	50	*X–Y*
M. montebelli Japon	K. Oguma, 1937[4]	31	*X–O*
M. kikuchii Japon	S. Tateishi, 1937[5]	28	*X–Y*

Enfin, dans le 38e rapport de la John Innes Horticultural Institution, C. D. Darlington, 1947, nous apprend que, utilisant une technique nouvelle, Muldal a compté 42 chromosomes chez *M. agrestis orcadiensis*.

M. agrestis et *M. arvalis* formant un couple d'espèces jumelles difficiles à distinguer morphologiquement, on pouvait s'attendre à ce que les formules chromosomiques fussent très semblables: il n'en est rien. *M. arvalis* a 46 éléments dont 6 paires de grands métacentriques; l'*X* est de taille médiocre (environ 2 mus dans les cinèses spermatogoniales) et l'*Y* a moins de 1 mu. Or, chez *M. agrestis*, trois ♂♂, capturés aux environs de Lausanne, possèdent probablement 46 chromosomes; 44 sont acrocentriques (un matériel plus abondant devra être récolté) et relativement petits (de 1 à 3 mus), alors que les chromosomes sexuels sont énormes: l'*X*, métacentrique, mesure, dans les cinèses spermatogoniales de dernières générations, 8, 6 mus et l'*Y*, acrocentrique, entre 5 et 6 mus! Morphologiquement, l'*Y* correspond très exactement au bras long de l'*X*. Ces deux chromosomes sexuels sont hétérochromatiques à tous les stades de leur évolution et figurent, à la métaphase I, un bivalent très fortement condensé[6].

Il est probable que l'analyse des phases méiotiques permettra de trancher une série de problèmes relatifs aux segments pairs et au mode d'association des hétérochromosomes des Mammifères, problèmes qui n'ont pu, faute d'un matériel suffisamment volumineux, être résolus jusqu'à ce jour.

R. Matthey

Laboratoire de zoologie et d'anatomie comparée de l'Université de Lausanne, le 29 novembre 1948.

Summary

In the vole, *Microtus agrestis* L., there are 46 chromosomes as in the twin-species, *M. arvalis* Pallas. In striking contrast to this last animal, the sexual chromosomes, studied in the last spermatogonial divisions, ar of gigantic size (*X* metacentric = 8–9 μ; *Y* acrocentric = 5–6 μ). The identification of the *X* is proved by th analysis of marrow-smears of the female. It is expecte that several problems concerning the mode of attach ment and the type of association between *X* and *Y* ca be resolved by the study of that most interesting roden

[1] R. Matthey et R. Renaud, Actes Soc. helv. Sci. nat. *117*, 157 (1937).

[2] R. Matthey, Sci. Genet. *3*, 23 (1947).

[3] J. C. Cross, J. Morph. *52*, 373 (1931).

[4] K. Oguma, Cyt. Fujii Jub., 796 (1937).

[5] S. Tateishi, Zool. Mag. Japan *49*, 1 (1937).

[6] Des frottis de moelle osseuse empruntée à une ♀ montrent que c'est bien l'élément métacentrique qui correspond à l'*X*.

La formule chromosomique de quelques Insectivores indigènes

L'ordre des Insectivores n'a guère attiré l'attentio des cytologistes jusqu'à ce jour. En ce qui concerne le chromosomes, nous ne connaissons que trois travaux Painter (1925) trouve 48 chromosomes chez le Hérisson Koller (1936) étudie la Taupe, où il compte 38 chromo somes. Enfin Tateishi (1938) établit la formule chromo somique de deux Insectivores d'Asie: une Taupe, *Mogera insularis* (2 *N* = 32), et une Musaraigne, *Crocidura murina* (2 *N* = 40). Tous ces auteurs reconnaissent un digamétie de type *XY*.

Nous avons pu nous procurer des mâles de cinc espèces: *Erinaceus europaeus* L., *Talpa europaea* L. *Crocidura russula* Herm., *Neomys fodiens* Pall., et *Sorex araneus* L. Chez toutes ces espèces l'activité spermato génétique est très intense au printemps. Cependant, nous avons trouvé des divisions auxocytaires jusqu'en octobre chez *Crocidura russula*. Les testicules, fixés au Flemming sans acide acétique, ont été coupés après inclusion à la paraffine et les coupes traitées selon les méthodes usuelles

Erinaceus europaeus L. Notre étude confirme la formule chromosomique établie par Painter, soit 48 chromosomes. Si l'on excepte deux paires d'éléments punctiformes, la plupart des chromosomes sont en forme de *V*, y compris le chromosome *X*. Quant à l'*Y*, c'est un très petit chromosome punctiforme.

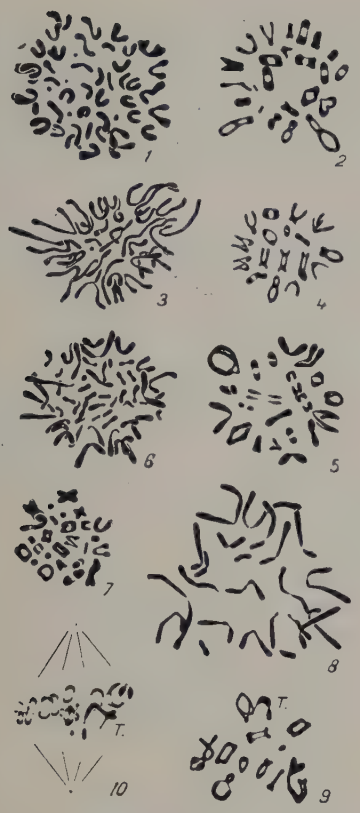
Talpa europaea L. Alors que Koller (1936) compte 38 chromosomes chez cet insectivore, nous n'en trouvons que 34, tous en *V* sauf l'*Y*. La grande majorité des cinèses auxocytaires vues de profil montre une pré-réduction typique du complexe *XY*.

Crocidura russula Herm. Cette petite musaraigne nous a donné de belles images de cinèses auxocytaires, mais malheureusement aucune division spermatogoniale claire. La phase de multiplication des spermatogonies débute probablement en hiver déjà et cesse tout à fait à la fin du printemps, tandis que l'activité auxocytaire dure jusqu'à la fin de l'automne.

A la première division réductionnelle, *Crocidura russula* montre 21 bivalents. L'examen des métaphases vues de profil indiquant clairement la présence d'un *XY*, le nombre diploïde est certainement 42.

Neomys fodiens Pall. Par le nombre élevé de ses chromosomes et la forte proportion d'éléments en *V*, *Neomys fodiens* occupe parmi les musaraignes une place à part. Ses 52 chromosomes sont très serrés à la métaphase, relativement courts et massifs. A la première division réductionnelle, les 26 bivalents sont rangés en une plaque équatoriale petite, dont l'aspect rappelle celle de la Taupe. Les nombres fondamentaux de ces deux animaux sont d'ailleurs très voisins.

Sorex araneus L. Nous avons été très étonné, en examinant les préparations de cette musaraigne, par le nombre très bas de ses chromosomes, le plus bas que l'on connaisse avec certitude chez les Euthériens. De plus, le nombre diploïde est impair, avec 23 chromosomes,



1 – *Erinaceus europaeus:* Métaphase spermatogoniale.
2 – *Erinaceus europaeus:* Cinèse auxocytaire.
3 – *Talpa europaea:* Métaphase spermatogoniale.
4 – *Talpa europaea:* Cinèse auxocytaire.
5 – *Crocidura russula:* Cinèse auxocytaire.
6 – *Neomys fodiens:* Métaphase spermatogoniale.
7 – *Neomys fodiens:* Cinère auxocytaire.
8 – *Sorex araneus:* Métaphase spermatogoniale.
9 et *10* – *Sorex araneus:* Cinèses auxocytaires, trivalent. Flemming, Heidenhain, Feulgen ou trichromique de Flemming. Grossissement: environ 2000 fois.

t la plupart sont des *V*. Enfin, dernière surprise, nous ns pu constater chez *Sorex araneus* l'existence d'un alent sexuel, formé d'un chromosome en *V* et de deux onnets, chacun de ces derniers étant en relation avec des bras du *V*. Un tel mécanisme, connu déjà chez nombreux Invertébrés, n'avait pas encore été signalé z un Vertébré[1].

ous résumons nos résultats dans le tableau suivant:

Espèce	2 *N*	*N*	Nombre fondamental approximatif	Type de digamétie
rinaceus europaeus L. .	48	24	90	*XY*
alpa europaea L. . . .	34	17	68	*XY*
rocidura russula Herm.	42	21	44	*XY*
eomys fodiens Pall.. .	52	26	72	*XY*
orex araneus L.	23	11	44	*X-Xa-Y*

chiffres montrent clairement l'aspect très hétérogène groupe étudié, où la loi de Robertson n'est guère fiée. On peut toutefois rapprocher *Sorex araneus* de *idura russula* d'une part, *Neomys fodiens* de *Talpa europaea* d'autre part. Enfin, il semble qu'*Erinaceus europaeus* occupe, avec un nombre fondamental double de celui de *Sorex* et de *Crocidura*, une place à part.

R. Bovey

Laboratoire de zoologie et d'anatomie comparée de l'Université de Lausanne, le 15 novembre 1948.

Summary

We have studied five species of Insectivora and we have found the following chromosome numbers: *Erinaceus europaeus* L.: 2 *N* = 48; *Talpa europaea* L.: 2 *N* = 34; *Crocidura russula* Herm.: 2 *N* = 42; *Neomys fodiens* Pall.: 2 *N* = 52; *Sorex araneus* L.: 2 *N* = 23. All these species belong to the *XY* type, with the exception of *Sorex araneus*, which possesses a *X-Xa-Y* mechanism. Processes of centric fusion are not conspicuous and the group seems very heterogeneous.

[1] Cf. R. Bovey, Un type nouveau d'hétérochromosomes chez un mifère: le trivalent sexuel de *Sorex araneus*, Archiv d. Jul.-Kl.-., sous presse (1949).

The Presence of Riboflavin in the Luminous Material of the Earthworm *Eisenia submontana*

We demonstrated in our former papers[1] the presence of riboflavin in the luminous material produced by *Eisenia submontana*. The methods we have used could not decide whether riboflavin was present free or in its bound form. As the method of partition paper chromatography described by Crammer[2] makes it possible to distinguish between riboflavin, flavin phosphate and flavin-adenine-dinucleotide, we used it to identify the nature of the riboflavin component of the luminous system of *Eisenia submontana*. Extracts in hot water containing the extruded lymph of the earthworm, were cooled and saturated with ammonium sulphate to precipitate the proteins. The filtrates were purified with phenol according to the original method of Crammer. The migration of the examined substance (Whatman No. 1, butanol-acetic acid-water) was the same as that of riboflavin (Lactoflavin Roche) used as a control; it was, however, quite different from the R_F of the flavin phosphate and flavin-adenine-dinucleotide prepared from rat liver according to Crammer's method. Therefore there is no doubt about the identity of the substance in question with riboflavin.

The substance contained in the lymph of the related but not luminous earthworm *Eisenia foetida* was examined in the same way, in order to determine whether the difference in the luminous potency is not dependent upon the difference in the flavin component. The results of these analyses were the same, riboflavin was found here too. We have to look for another reason for the different behaviour of these closely related species.

K. Wenig and V. Kubišta

Institut of Animal Physiology of the Charles University, Prague, September 21, 1948.

Zusammenfassung

In den Lymphozyten der *Eisenia submontana* ist ein Leuchtmaterial vorhanden, das Riboflavin enthält. Mit Hilfe der Papierchromatographie konnte nachgewiesen werden, daß Riboflavin hier als solches, nicht aber als Flavinphosphat oder als Flavin-adenin-dinukleotid vorliegt.

[1] J. M. Bačkovsky, J. Komárek, and K. Wenig, Věstník čs. zool, spol. v. Praze, 6–7, 1 (1938/39). – K. Wenig, ibid. *10*, 293 (1946).
[2] J. L. Crammer, Nature *161*, 349 (1948).

Über antibakterielle Substanzen der *Cruciferae*

Vor kurzem[1] haben wir mitgeteilt, daß der wäßrige Auszug des Rettichsamens antibakteriell wirkt. Der Wirkstoff konnte in einheitlicher Form als ein im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Öl gewonnen werden; er wurde von uns Raphanin genannt. Im Samen liegt er in gebundener Form vor und wird erst durch ein Enzym in Freiheit gesetzt[2]. Der Praecursor des Raphanins ließ sich zwar bis jetzt noch nicht isolieren, konnte aber auf folgende Weise weitgehend gereinigt werden: Der gemahlene Rettichsamen wird mit 80% Alkohol extrahiert, der Auszug eingedampft, die wäßrige Lösung des Rückstandes mit Bäckerhefe 10 Stunden vergoren, zentrifugiert und schließlich mit Bleiazetat in der beschriebenen Weise[2] behandelt. Der bis zur Zähflüssigkeit eingedampfte Rückstand des bleifreien Auszuges wurde mit Methanol extrahiert, die erhaltene Lösung eingedampft und der Rückstand in schonender Art getrocknet. Der Precursor der antibakteriellen Substanz ist in Chloroform, Äthyl- oder Butylazetat, Petroläther, Pyridin und Dioxan unlöslich, in Äthanol wenig, in wasserfreiem Methanol mäßig löslich. Der Grad der Reinheit der Präparate wurde durch ihren antibakteriellen Effekt kontrolliert, der erst nach Einwirkung des im Rettichsamen enthaltenen Enzyms auftritt. Die Isolierung des Enzyms erfolgte durch wiederholtes Fällen aus dem wäßrigen Auszug des Samens mit 1,5 Raumteilen Alkohol. Seine Beständigkeit gegen Alkohol und Hitze (es wird erst bei 80° inaktiviert), weiterhin auch andere charakteristische Eigenschaften[3] ließen es als Myrosinase erkennen. Das Enzym vermochte aus dem auf die oben beschriebene Weise isolierten Praecursor 25–30% seinem Gewicht entsprechende Mengen Raphanin freizusetzen.

Im Laufe weiterer Untersuchungen haben wir die Samen von 29 verschiedenen, in die Familie der *Cruciferae* gehörenden Pflanzen auf antibakterielle und Myrosinasewirkung geprüft[4]. Der antibakterielle Effekt wurde bei den wäßrigen (1:5) Auszügen mit Hilfe d Heatlyschen Glaszylindermethode[1] an auf Agar impften Staphylokokken geprüft. Die Myrosinase wu aus den wäßrigen Auszügen mittels Alkoholfällung wonnen, als Substrat diente die konzentrierte wäßr Lösung des aus Rettichsamen isolierten Praecurso Unsere *positiven* Resultate sind in der Tabelle zusa mengefaßt.

Die antibakterielle und Myrosinasewirkung des wäßrigen Auszuges von verschiedenen Samen der *Cruciferae*

Samen	Antibakt. Wirkung	Myrosinasewirkung
Sinapis alba	0	+
Sinapis nigra	0	+
Diplotaxis muralis	0	+
Brassica oleracea		
Kraut	+	+
Kohlrabi	+	+
Brassica napus var. *napobrassica*	0	+
Raphanus sativus	+ + +	+
Rorippa islandica	0	+
Erysimum repandum	+	+
Erysimum alpestre	+ +	+
Cheiranthus cheiri	+ +	+
Cheiranthus allioniii	+ + +	+
Hesperis matronalis	+ +	+
Iberis coronaria	+ +	+
Eruca sativa	0	+

Im Samen folgender *Cruciferae* konnte weder My sinase noch ein antibakterieller Wirkstoff nachgewies werden: *Lepidium perfoliatum, L. draba, L. rudera L. latifolium, Isatis tinctoria, Sinapis arvensis, Rapistr perenne, Crambe tatarica, C. maritima, C. cordifol Draba siliquosa, Alyssum Arduini, Bunias orientalis.*

Es ist seit langem bekannt, daß im Samen der *Cru ferae* Senföle enthalten sind. Über den antibakteriell Effekt der Senföle berichtete als erster Kossowicz[2], Allylsenföl als wirksam fand. Dies konnte von Fot und Golick[3] bestätigt werden. Es ist sonderbar, d nach unseren Untersuchungen weder der wäßrige Au zug des weißen noch der des schwarzen Senfölsame antibakteriell wirkt, obwohl diese Samen in glyko discher Bindung Allyl- bzw. p-Oxy-tolyl-senföl[4] er halten. In diesen Samen konnte nur Myrosinase nac gewiesen werden. Somit scheint also die Freisetzung Senföls aus ihrem Glykosid gesichert zu sein. Als u wirksam erwies sich auch der ein Crotonylsenfölglykosi enthaltende Samen von *Brassica napus.*

St. Horváth und G. Ivánovi

Institut für allgemeine Pathologie und Bakteriolo der Universität Szeged, den 16. Juli 1948.

Summary

The aqueous extracts of the seeds of 30 differe plants belonging to the family of the *Cruciferæ* we investigated as to their antibacterial effect and th content of myrosinase. An antibacterial effect w found only in the extracts of such seeds as conta myrosinase. The aqueous extract of the seeds of seve varieties of *Cruciferæ* showed no antibacterial effect spite of its content of myrosinase.

[1] G. Ivánovics und St. Horváth, Nature *160*, 297 (1947).

[2] G. Ivánovics und St. Horváth, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *66*, 625 (1947).

[3] Vgl. J. Braecke, J. pharm. Belgique *10*, 481 (1928). – C. Neuberg und J. Wagner, Bioch. Z. *174*, 457 (1926). – M. Sandberg und O. M. Holly, J. Biol. Chem. *96*, 443 (1932).

[4] Die verschiedenen Samen hat uns Herr Doz. V. Franyo zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle danken möchten.

[1] N. G. Heatley, Bioch. J. *38*, 61 (1944).

[2] A. Kossowicz, Chem. Cbl. II, 643 (1905).

[3] M. J. Foter und A. M. Golick, Food Res. *3*, 609 (193 Chem. Cbl. I, 786 (1941).

[4] J. Gadamer, Arch. der Pharmacie *235*, 91 (1897); *235*, (1897).

[5] B. Sjollema, Rec. Trav. chim. Pays-Bas *20*, 237 (1901).

Der Einfluß des Streptomycins und Patulins auf einige Protozoen

Die Wirkung der Antibiotika wurde bis jetzt nur pathogenen Protozoen untersucht (Trypanosomen, Leis manie, Plasmodien, Entamöben, Leptospiren u.a.). P nicillin und Streptomycin wurden zur Gewinnung v Reinkulturen solcher Protozoen angewendet, die in nem von Bakterien stark verunreinigten Milieu lebe z.B. *Trichomonas vaginalis* und *T. foetus.* Mit beid Stoffen kann man das Bakterienwachstum in den K turen herabdrücken. Auf diese Art wird das Leben d Kulturen bedeutend verlängert oder überhaupt das A gehen derselben ermöglicht (Entamöben, Trichomon den). Wir stellten uns die Frage, wie Protozoen im allg meinen durch verschiedene Antibiotika beeinflußt we den. In dieser Mitteilung berichten wir über unsere vo läufigen Ergebnisse mit Streptomycin und Patulin.

Tabelle I

Wachstum einiger Protisten bei Anwesenheit von Streptomycin nach 10 (erstes Zeichen) und nach 20 Tagen (zweites Zeichen).

Einheiten von Streptomycin in 1 cm³	1000	500	200	100	50	20	10	5 und 2	Kontrolle
Polytoma uvella	0 0	0 0	(+) 0	(+) 0	(+) (+)	(+) +	+ ++	++ +++	+++ ++++
Polytomella caeca	0 0	0 0	+ ++	++ +++	++ +++	+++ +++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++
Chilomonas paramæcium	0 0	0 0	0 0	(+) 0	+ (+)	+ ++	++ +++	++ +++	++ +++
Astasia Chattoni	(+) +	(+) +	+ +	+ ++	++ +++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++
Euglena gracilis, grün oder farblos	(+) +	+ ++	++ +++	++ +++	++ +++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++
Strigomonas oncopelti und *S. culicidaris*	++ +++	++ +++	++ +++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++	+++ ++++
Strigomonas fasciculata	+ +++	+ +++	++ +++	++ +++	++ +++	++ +++	++ +++	++ +++	++ +++
Glaucoma piriformis	(+) (+)	(+) +	(+) +	+ ++	++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++
Leptospira, div. Spezies	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	++ +++

0 Es sind keine Protisten zu finden.
(+) Einige wenige Protisten schwimmen im Röhrchen umher, besonders direkt unter der Oberfläche.
\+ Etwa 5–10 Protisten nach Durchschütteln im Gesichtsfeld (100mal).
++ Etwa 20–40 Protisten im Gesichtsfeld.
+++ Etwa 80–100 Protisten im Gesichtsfeld.
++++ Mehr als 100 Protisten im Gesichtsfeld.

1. *Technik der Toxizitätsbestimmung.* In kleinen Agglutinationsröhrchen wird 1 cm³ des Antibiotikums in verschiedenen Verdünnungen mit je 1 cm³ einer reichlich aufgewachsenen Protozoenkultur gemischt und nach bestimmten Zeitabschnitten mikroskopisch untersucht. Am einfachsten beobachten wir unter einem schräggestellten Mikroskop bei etwa 100facher Vergrößerung die ganzen Röhrchen und bestimmen approximativ die Zahl der noch frei schwimmenden Protozoen. Wenn nötig, überträgt man mit einer Kapillarpipette das Sediment auf einen Objektträger und untersucht genauer bei etwa 500facher Vergrößerung. Die letzte Ablesung erfolgt nach 24 Stunden. Es wird möglichst steril gearbeitet.

2. *Technik der Inhibitionsversuche.* Bakterienfreie Reinkulturen der Protozoen sind Bedingung. Auf je 4,4 cm³ der Nährstofflösung in Jenaer Reagensröhrchen wird 0,5 cm³ des Antibiotikums in verschiedener Verdünnung hinzugefügt und mit 0,1 cm³ einer etwa 3 Tage alten (in der logarithmischen Phase des Wachstums sich befindenden) gut durchmischten Kultur geimpft. Nach 5, 10, 15, 20 und 30 Tagen werden die Röhrchen untersucht und mit Kontrollen verglichen. Hierbei werden wieder die ganzen Röhrchen unter einem schräggestellten Mikroskop bei etwa 100facher Vergrößerung untersucht, und zwar von der Oberfläche beginnend bis zum Grunde. Nach Durchschütteln wird dann die Zahl der frei schwimmenden Protozoen approximativ bestimmt. Wenn nötig, untersucht man dann noch das Sediment im mikroskopischen Präparat bei starker Vergrößerung. Für quantitative Zwecke kann man in einer Blutkörperchenzählkammer die Protozoen genau auszählen und Wachstumskurven zeichnen. Für eine Orientierung ist dies aber nicht nötig.

3. *Die benutzten Protozoenstämme.* Bakterienfreie Reinkulturen von *Polytoma uvella, Polytomella caeca, Chilomonas paramæcium, Astasia Chattoni, Euglena gracilis* (mehrere farblose und grüne Stämme) und *Euglena stellata* wurden alle in 0,5% Bacto-Pepton mit 0,2% Na-Acetat (p_H = 6,8–7) gezüchtet. Reinkulturen von *Chlorogonium elongatum* und *Ch. euchlorum, Chlamydomonas pseudogloë* und *Ch. pulchra* wuchsen auf dem Na-Acetat-Mineralnährboden nach Lwoff. *Strigomonas oncopelti, S. culicidaris* und *S. fasciculata* wuchsen auf 1% Bacto-Pepton mit 0,6% NaCl (p_H = 7,2), beide letzteren unter Zugabe von einigen Tropfen hämolysierten Blutes. Die verschiedenen *Leptospira*stämme wuchsen in 10% Kaninchenserumwasser (p_H = 7,2). Das freilebende Ciliat *Glaucoma piriformis* wurde entweder auf flüssigen Nährboden wie *Strigomonas oncopelti* oder auf dem Hirnnährboden nach Lwoff (p_H = 7,2) gezüchtet. Bei allen Kulturen und Versuche wurden eine Temperatur von 20–40 °C eingehalten.

4. *Ergebnisse mit Streptomycin.* In orientierenden Versuchen überzeugten wir uns, daß Streptomycin (Merck, Kalziumchloridkomplex) selbst in hohen Konzentrationen (10 000–50 000 E/cm³) für die Protozoen nicht giftig ist. Alle untersuchten Arten blieben darin 24–48 Stunden ungeschädigt am Leben. *Glaucoma* ertrug zum Beispiel ohne Schaden 25 000 E/cm³ während 72 Stunden. Selbst in 50 000 E/cm³ vermehrten sich die Ciliaten nach 48 Stunden wiederum, nachdem ihre Zahl, offenbar infolge des höheren osmotischen Druckes solcher Lösungen, auf etwa ein Fünftel innerhalb 1–2 Stunden gesunken war. In unseren Wachstumsversuchen zeigte sich jedoch, daß die Mehrzahl der benutzten Protozoen durch das Streptomycin mehr oder minder gehemmt wird. Am empfindlichsten zeigten sich die Leptospiren, deren Wachstum selbst durch 2 E/cm³ gänzlich gehemmt wird. (*Leptospira icterohaemorrhagiae*, Stamm Lebe; *L. grippotyphosa*, Stamm Schlesien; *L. Sejrö*; *L. canicola*; *L. pomona*; *L. biflexa*, Stämme Tokio, Erlangen, Berlin, RG-V.). Wir können somit die Angaben von Wylie und Vincent[1] über die große Empfindlichkeit von *L. icterohaemorrhagiae* und *L. canicola* auch für weitere pathogene und freilebende Leptospiren bestätigen.

Unter den Flagellaten waren *Polytoma uvella* und *Chilomonas paramæcium* am leichtesten zu beeinflussen. Bis zu 100 E/cm³ erfolgt bei beiden Arten kein Wachstum mehr. Bei *Polytoma* hemmen 10 E/cm³ noch deutlich, bei *Chilomonas* noch 20 E/cm³. *Polytomella caeca* ist schon weniger empfindlich; immerhin wird deren Wachstum durch 500 E/cm³ vollständig unterbunden. Von den grünen Flagellaten wurden *Chlorogonium elongatum* und *Chlamydomonas pseudogloë* bereits durch 10 E/cm³ vollständig gehemmt. Die Vermehrung von *Euglena gracilis*, *E. stellata* und *Astasia Chattoni* wird durch höhere Streptomycinmengen deutlich verlangsamt, und erst bei

[1] J. A. H. Wylie und E. Vincent, J. Path. A. Bact. *59*, 247 (1947).

Tabelle II

Toxizität des Patulins für einige Protozoen

Verdünnung	Zeit in Std.	1:5000	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:200000	1:500000	1:1000000
Polytoma uvella	1	tot	tot	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2			tot	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	6				tot	+ +	+ +	+ + +	+ + +
	24					tot	(+)	+	+ + +
Polytomella caeca	1	tot	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2		tot	tot	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
	6				tot	+	+ +	+ + +	+ + +
	24					(+)	+	+ +	+ + +
Chilomonas paramæcium	1	tot	tot	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2			tot	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	6				tot	+	+ + +	+ + +	+ + +
	24					tot	+ + +	+ + +	+ + +
Euglena gracilis, grün oder farblos	1	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2	tot	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	6		+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	24		(+)	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Astasia Chattoni	1	tot	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2		+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	6		tot	tot	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	24				+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Chlamydomonas pulchra und *Chlorogonium elongatum*	1	tot	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2		tot	tot	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
	6				tot	+	+ + +	+ + +	+ + +
	24					(+)	+ + +	+ + +	+ + +
Strigomonas oncopelti und *Strigomonas culicidaris*	1	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	6	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	24	tot	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Glaucoma piriformis	1	tot	(+)	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	2		tot	tot	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
	6				tot	tot	+ +	+ +	+ + +
	24						tot	tot	+ +

tot Alle Protozoen.
(+) Vereinzelte Protozoen schwimmen noch umher, die Mehrzahl davon ist tot.
\+ Etwa ein Fünftel der Protozoen am Leben und normal, die übrigen kaum beweglich und meistens tot.
\+ + Etwa die Hälfte der Protozoen am Leben und normal, die übrigen schwer beschädigt und meistens tot.
\+ + + Alle Protozoen normal wie in unbehandelten Kontrollen.

etwa 20 E/cm³ erfolgt ein normales Wachstum. Merkwürdigerweise verlieren einige *Euglena*stämme bei Anwesenheit von Streptomycin ihr Chlorophyll (z. B. *E. gracilis*, Stamm Pringsheim, Stamm Prowazoli, und *E. stellata*). Für die auf den benützten Nährböden üppig wachsende *E. gracilis* genügen schon 50 E/cm³, um in de

Tabelle III

Einfluß des Patulins auf das Wachstum einiger Protozoen nach 10 Tagen (erstes Zeichen) und nach 20 Tagen (zweites Zeichen)

Verdünnungen des Patulins	1:100000	1:250000	1:500000	1:1000000	1:2000000	Kontrolle
Polytoma uvella	0	0	0	(+)	+ +	+ + +
	0	0	0	+ +	+ + +	+ + + +
Polytomella caeca	+	+	+	+ +	+ + +	+ + +
	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
Chilomonas paramæcium	0	(+)	(+)	+ +	+ + +	+ + +
	0	+	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +
Astasia Chattoni	(+)	+	+	+ +	+ +	+ +
	+	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
Euglena gracilis, grün oder farblos	+	+	+	+ +	+ + +	+ + +
	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +
Chlorogonium elongatum	(+)	+	+ +	+ +	+ +	+ +
	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Strigomonas oncopelti	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
Strigomonas culicidaris	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
Glaucoma piriformis	0	0	0	(+)	+ +	+ + +
	0	0	0	0	+ + +	+ + + +

sten Passage den Verlust des Chlorophylls zu erzielen, i *E. stellata* sogar schon 25 E/cm³. (Weitere Versuche urden mit dieser schlecht wachsenden Art nicht ge-acht.) Werden nun solche farblos gewordenen Stämme n *E. gracilis* weiter auf Nährböden ohne Streptomycin erimpft, so werden die aus 50 E/cm³ schon in der sten Passage wieder schwach grünlich und in der zwei-n ganz normal grün. Aus 100 E/cm³ sind die ersten ei Passagen noch farblos und ergrünen in der vierten. e zwölfte Passage von *Euglena*stämmen, die einen nat in 500 E/cm³ wuchsen, ist noch immer farblos, enso die zehnte durch Einwirkung von 1000 E/cm³ ie Passagen werden immer ungefähr nach einem Monat erimpft). An den Stämmen von *E. gracilis* Dusi I und usi II konnte in orientierenden Versuchen durch 100 /cm³ kein Verlust des Chlorophylls erreicht werden. sei ausdrücklich bemerkt, daß alle diese farblosen ssagen am vollen Licht weiter gezüchtet wurden. Wenn ie im Dunkel seit 10 Jahren gezüchtete *E. gracilis* tamm Pringsheim) unter Zusatz von Streptomycin m Lichte ausgesetzt wurde, so verhinderten 25 E/cm³ s Grünwerden vollständig. In 10 E/cm³ wurde sie z schwach grün, während die unbehandelte, ans Licht stellte farblose *E. gracilis* innerhalb von 10–14 Tagen achtvoll grün geworden ist.

Sollten weitere Passagen der ursprünglich mit 1000 /cm³ Streptomycin behandelten *E. gracilis* farblos blei-n, so wäre eine chlorophyllose Dauermodifikation tstanden, die am Lichte nicht mehr ergrünt. Was nun e drei Strigomonaden anbetrifft, so wuchsen sie auch bei satz von 2000 E/cm³ ganz normal. Es war kein deut-her Unterschied gegenüber den nichtbehandelten Kon-ollen zu sehen. Die freilebende Ciliate *Glaucoma piri-rmis* wurde dagegen nach Zugabe von 100–2000 E/cm³ ihrem Wachstum teilweise gehemmt, doch konnte ch Überimpfen in normale Nährböden kein Unter-hied im Wachstum festgestellt werden.

5. *Ergebnisse mit Patulin.* Patulin zeichnet sich be-nntlich durch seine starke Giftigkeit gegenüber tieri-hen Zellen aus, so daß es trotz seines hohen antibioti-hen Effektes zum parenteralen Gebrauch nicht geeig-t ist. Gäumann, Jaag und Braun[1] stellten fest, daß tulin die Bewegung der Chlamydomonaden innerhalb niger Minuten gänzlich hindert (0,1 Mol in 3 Min. 20 k., 0,01 Mol in 30 Min. und 0,001 Mol in 150 Min.[2]).

Auch für die Protozoen erwies sich Patulin als ein sehr arkes Gift (Tab. II). Am empfindlichsten reagierte die liate *Glaucoma*, die innerhalb von 24 Stunden regel-äßig durch Patulin in Verdünnung von 1:500000 ge-tet wurde. In einigen Versuchen mit über einen Monat ten *Glaucoma*kulturen wirkten noch Verdünnungen n 1:1000000 und 1:2000000 tödlich. Stärkere Kon-ntrationen als 1:5000 töteten schon in wenigen Mi-ten, z. B. Patulin 1:200 innerhalb von 3 Min., 1:1000 etwa 10 Min., 1:2000 in etwa 20 Min., 1:5000 in 30 n. *Polytoma* starb in Konzentrationen von 1:200 be-ts nach 2 Min., 1:1000 nach 8 Min., 1:2000 nach 30 n., 1:5000 nach 55 Min. *Chilomonas* war in Konzen-ationen von 1:200 sogleich, in 1:1000 nach 3 Min., in 2000 in 50 Min. und in 1:5000 in etwa 30 Min. tot. n widerstandsfähigsten erwiesen sich die Strigomona-n. Sie starben in Konzentrationen von 1:200 nach 20–25 Min., 1:1000 nach 60–80 Min., 1:2000 nach 100 bis 200 Min. und 1:5000 erst nach etwa 18 Stunden.

In Wachstumsversuchen mit Patulin wurden *Polytoma, Chilomonas* und *Glaucoma* stark gehemmt. Schwächere Hemmung zeigten *Astasia* und *Chlorogonium*. Am schwächsten war die Wirkung auf Strigomonaden. *Strigomonas oncopelti* zeigte noch bei Konzentrationen von 1:50000 vereinzelte Teilungsrosetten und 1:100000 ein deutliches Wachstum, *S. culicidaris* wuchs noch ganz gut bei 1:50000. Ebenso zeigten *Euglena gracilis* (grün und farblos) sowie *Polytomella* nach drei Wochen ein ziemlich gutes Wachstum in Konzentrationen von 1:50000, dagegen hemmte solche von 1:20000 das Wachstum aller dieser Arten gänzlich. Morphologische Veränderungen konnten nicht beobachtet werden, insbesondere behielten die Chloroplasten ihr Chlorophyll.

O. Jírovec

Parasitologische Abteilung der Karls-Universität, Prag II, Viničná 7, den 10. Juli 1948.

Summary

(1) Streptomycin, even in such high concentrations as 10,000–50,000 U/cc, is not directly toxic for the species of Protozoa here investigated. Its inhibitory effect becomes manifest only in growth tests. (2) In growth tests *Leptospirae* are shown to be most sensitive then the leucoflagellates *Polytoma, Chilomonas,* and *Polytomella* and of the green flagellates *Chlorogonium elongatum* and *Chlamydomonas pseudogloë*. (3) *Euglenae* and *Astasiae* are merely retarded in their growth by higher concentrations of streptomycin but not completely inhibited. The green *Euglena gracilis* and *E. stellata* evidently lose chlorophyll continually as a consequence of the application of higher concentrations of streptomycin. (4) *Strigomonas* is insensitive to 1,000–2,000 U/cc. (5) *Glaucoma piriformis* is partly retarded in her growth by 100–1,000 U/cc. (6) Protozoa inhibited by streptomycin retain, when transferred to a fresh growth by 100–1,000 U/cc. (6) Protozoa inhibited by nutrient medium, in so far as they do not succumb with time, a slower rate of reproduction in comparison to untreated controls. (7) In contrast to penicillin and streptomycin, patulin revealed itself as a very strong poison for the protozoa investigated. The most sensitive was the ciliate *Glaucoma piriformis* which was still killed after 24 hours by patulin in a concentration of 1,500,000–2,000,000. The growth of the Protozoa likewise was strongly inhibited. The most resistent proved to be *Strigomonas, Polytomella,* and *Euglenae*. Patulin thus belongs to the most poisonous substances for Protozoa that we know (e.g. Merfen, Merthiolat).

[1] E. Gäumann, O. Jaag und R. Braun, Exper. *3*, 70 (1947).

[2] Wir hatten Patulin aus *Penicillium urticae* Bainier von Prof. attner, ETH., Zürich, und Patulin aus *Penicillium patulum* von . Fragner, Prag, zur Verfügung. Beiden Herren sprechen wir un-en besten Dank aus. Zwischen beiden Mustern war kein größerer terschied festzustellen.

p-Aminobenzoesäure-Urethan-Interferenz bei menschlichen Leukämien

Die Möglichkeit einer p-Aminobenzoesäure(PABA)-Urethan-Interferenz ist nicht ganz neuen Datums. Nach den *in-vitro*-Versuchen von Weinstein und McDonald[1] ist die Antisulfonamidwirkung der PABA mit Urethan in geradem Verhältnis mit der Konzentration zu hemmen (1946).

Über die Wirkung der PABA bei Leukämien erschienen in diesem Jahre die ersten Mitteilungen. Bichel[2] teilte auf Grund seiner 6 Fälle mit, daß die Leukozyten-

[1] L. Weinstein und A. McDonald, J. Immunol. *54*, 111 (1946).

[2] J. Bichel, Nature *161*, 353 (1948).

zahl (LZ) chronischer Leukämiker mittels einige Tage hindurch peroral verabreichter, kleinerer PABA-Dosen bedeutend *gesteigert* wird. Wie Bichel uns später mitzuteilen die Liebenswürdigkeit hatte, steuerte er die Dosierung so, daß das PABA-Niveau des Blutserums ungefähr 10 mg% betrug. In seinen 4 lymphoiden und 2 myeloiden Fällen betrug die tägliche LZ-Steigerung 10 000–100 000[1].

Kelemen und TénYI[2] beobachteten nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 5 g Natrium-p-Aminobenzoat (Na-PAB) bei myelozytären Leukämien mit Frösteln bzw. mit Schüttelfrost einhergehendes *Fieber*. Ihrer vorhergehenden Mitteilung zufolge war in 6 Fällen mit myelozytärer Leukämie die Reaktion positiv, während 2 aleukämische lymphozytäre und eine akute (paraleukoblastische) Form negative Ergebnisse zeitigten, d. h. es bestand keine Temperaturerhöhung usw., und ebenfalls negativ war die Reaktion bei 6 nichtleukämischen Kontrollen.

Gegenstand unserer gegenwärtigen Untersuchungen war die Frage, ob a) das Bichel-Phänomen und b) die oben von Kelemen und TénYI beschriebene Fieberreaktion auch bei urethanbehandelten Leukämiekranken ausgelöst werden könne.

a) 4 Kranke mit chronischer Leukose (3 myelozytäre und 1 lymphozytäre) erhielten *nach* erfolgreicher Urethanbehandlung – ähnlich wie bei Bichel – 4–5 Tage hindurch insgesamt 49–76 g PABA *per os*. Der PABA-Serumspiegel betrug am 2. und 3. Tag etwa 10 mg%. Die Leukozytenzahl stieg in keinem dieser Fälle, d. h. das Urethan verhinderte die Entstehung des Bichel-Phänomens. In unserem fünften (lymphozytären) Fall bekam der Patient bis zur PABA-Verabreichung nur 16 g Urethan, was bedeutet, daß hier das Knochenmark (nach 4–8 Tagen) noch nicht unter Urethanwirkung stehen konnte. In diesem Fall kam es zu einer signifikanten Leukozytose. Durch diese Beobachtung wird unsere Vorstellung, daß *nicht die Anwesenheit des Urethans, sondern die unter der bereits völlig entfalteten Urethanwirkung zustande gekommene Veränderung des leukopoetischen Systems das Entstehen des* Bichel-*Phänomens verhindert.*

b) In 4 unserer urethanbehandelten myelozytären Leukosen gaben wir *während der vollständigen Remission* 5 g Na-PAB intravenös. Das Blutserum-PABA-Niveau (Maximum) betrug etwa 20 mg%. Die von Kelemen und TénYI beschriebene Temperaturerhöhung, Fieber, Frösteln bzw. Schüttelfrost blieben in diesen 4 Fällen aus, obwohl wir diese Symptome *vor* der Urethanbehandlung auch hier hervorrufen konnten. Nur im 5. Fall, wo die intravenöse Injektion inmitten der Behandlung verabreicht wurde, war das Fieber auszulösen. Wenngleich hier die Leukozytenzahl statt 250 000 nur noch 35 000 betrug, halten wir es für wichtig, zu erwähnen, daß trotz des auf Grund der Leukozytenzahl als gut anmutenden Urethaneffekts das qualitative weiße Blutkörperchenbild sich gleichzeitig nur wenig veränderte, d. h. die übliche ausgesprochene Rechtsverschiebung blieb in diesem Falle aus. Hiernach scheint *das durch einmalige intravenöse Injektion von 5 g Na-PAB bei myeloiden Leukämikern verursachte Fieber an einem unter vollkommener Urethanwirkung stehenden leukopoetischen Syste nicht auslösbar zu sein.*

Die angeführten 10 Fälle, auf Grund derer wir die *vivo*-Interferenz zwischen PABA und Urethan anna men, berechtigen nicht zu endgültigen Schlüssen. W tere Untersuchungen zur Klärung der Interferenzfra sind – gleichzeitig mit der Erforschung des Wirkung mechanismus des Urethans[1] und der PABA[2] – Gege stand unserer noch laufenden Untersuchungen[3].

Unseren späteren Beobachtungen zufolge ist die Inte ferenz nicht ausschließlich an Urethan gebunden. (Sp tere Mitteilung.)

E. Kelemen[4], A. Benkö und M. Tén

Innere und Diagnostische Klinik der Universit Szeged (Ungarn), den 20. Oktober 1948.

Summary

Leukæmias in the phase of a fully developed urethan effect fail to show the PABA-leukocytosis (describ by Bichel) as well as fails the phenomenon of PAB fever, with shivering or chill, following the intraveno administration of a single dose of 5 g Na-PAB leukæmic leukosises, which was reported by Kelem and TénYI.

Taking into consideration Weinstein's and M Donald's paper on *in vitro* interference of this co pounds, the authors suggest the possibility of *in vi* interference in leukæmic leukosises.

[1] E. Kelemen, Sang *19*, 50 (1948).

[2] E. Kelemen und M. TénYI, l. c.

[3] Sowohl das Urethan als auch die PABA wurden uns von d Firma G. Richter AG. in Budapest freundlich zur Verfügung gestel

[4] Stipendiat des Lady Tata Memorial Trust.

Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natür lichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide

Die Wirkung der Mutterkornalkaloide auf den Krei lauf ist recht komplexer Natur. Der experimentel Nachweis ergab ausschließlich Blutdrucksteigerur durch die natürlichen und dihydrierten Mutterkor alkaloide am Blutdruck der dezerebrierten Katz Dieser Befund war deshalb unerwartet, weil am Gan tier in Narkose die natürlichen Alkaloide bald blu drucksteigernd (wie *Ergotamin*), bald senkend (w *Ergocristin*) wirken, während alle dihydrierten Deriva in wirksamen Dosen ausschließlich zur Blutdruc senkung führen[1]. Außerdem erwies sich am Mensch das Dihydroergotamin, in therapeutischen Dosen i. verabreicht, zwar mehrheitlich blutdrucksenkend, ab doch ab und zu blutdrucksteigernd, während die d hydrierten Derivate von Ergocristin, Ergocornin un Ergokryptin in therapeutischen Dosen nur Blutdruc senkung auslösen. Dabei unterscheiden sich die d hydrierten Alkaloide von den natürlichen nur durc den Mehrgehalt von 2 H-Atomen, indem eine der Doppelbindungen der Lysergsäure abgesättigt wird.

Durch weitere Analysen gelang es nun, das wide sprechende Verhalten der natürlichen und dihydrierte Alkaloide am Ganztier und am dezerebrierten Tier au zuklären, bzw. die Ursache für das gleichsinnige Ve halten der natürlichen und dihydrierten Alkaloide a der Spinalkatze aufzudecken. Werden nämlich bei d dezerebrierten Katze diese Alkaloide während einer i

[1] E. Rothlin, Bull. Schweiz. Akad. med. Wissensch. *2*, (fasc. 249 (1946/47).

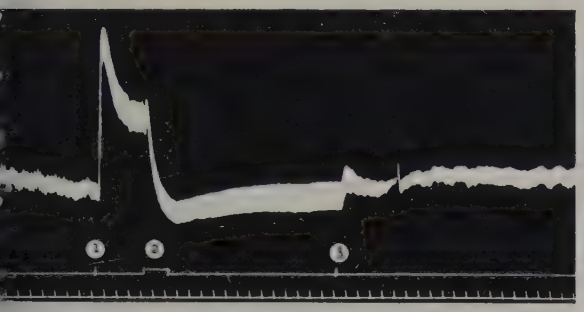
[1] Zarafonetis und Mitarbeiter[3] sowie May und Wallance-Oven[4] verabfolgten PABA längere Zeit hindurch ebenfalls *per os* in großen Dosen, teils in Form ihres Natriumsalzes, und berichten, daß selbst bei 30–60mg% erreichendem Serumniveau die Leukozytenzahl auf die normalen Werte *herabgesetzt* werden konnte. Diese Autoren erwähnen, daß bei myeloiden Leukämien die Wirkung eine bessere ist. Nach Absetzen der Behandlung beginnt die LZ prompt zu steigen.

[2] E. Kelemen und M. TénYI, Nature, vor der Veröffentlichung.

[3] C. J. D. Zarafonetis u. Mitarb., Blood *3*, 780 (1948).

[4] H. B. May und J. Wallance-Oven, Lancet *2*, 607 (1948).

venösen Adrenalininfusion, d. h. während der Adrenalutdrucksteigerung, ebenfalls i. v. injiziert, so ergibt folgendes: alle natürlichen Alkaloide (Ergotamin, Ern, Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin) steigern erst den Blutdruck zusätzlich, und nach Absetzen Adrenalininfusion bleibt der Blutdruck infolge der okonstriktorischen Wirkung dieser Alkaloide in der gel noch mehr oder weniger lang erhöht. Wird unter



1. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:200 000 während 20 Min. l 31,5 cm³). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Ergotamin

selben Bedingungen das entsprechende Dihydrovat in derselben Dosis verabreicht, so tritt untelbar im Anschluß an die Injektion eine Blutcksenkung ein, die selbst unter den Ausgangst gehen kann, und nach Absetzen der Adrenalinsion fehlt die sekundäre Drucksteigerung. Die Abb. 1 2 illustrieren diese Verhältnisse für das Ergotamin b. 1) und das entsprechende Dihydroderivat Droergotamin (Abb. 2).

Die Monotonie der Wirkungsweise der natürlichen dihydrierten Mutterkornalkaloide auf den Blutck der dezerebrierten Katze läßt sich somit durch eine stliche sympathikomimetische Blutdrucksteigerung drenalininfusion –, welche gewissermaßen den zenen sympathischen Gefäßtonus ersetzt, durchbrechen. diese Weise wird eine *qualitative Differenzierung* schen natürlichen und dihydrierten Alkaloiden ert, indem sich unter der sympathikotonen (Adrenalin) astung am dezerebrierten Tier die *natürlichen* Alkae gleichsinnig und immer noch gefäßverengernd ersen, während unter denselben Bedingungen alle *ydrierten* Derivate gefäßerweiternd bzw. blutdruckkend wirken.

Die direkte vasokonstriktorische Gefäßwirkung der ürlichen Alkaloide tritt auch während der sympathionen Belastung – Adrenalininfusion – noch in Ereinung. Dies, trotzdem diese Alkaloide neben der kten Gefäßmuskelwirkung auch adrenolytisch wirksam sind (Adrenalinumkehr am Ganztier in Narkose oder am dezerebrierten Tier). Im Wettstreit zwischen direkter vasokonstriktorischer und adrenolytischer Wirkung überwiegt die erstere. Im Gegensatz dazu überwiegt bei den dihydrierten Mutterkornalkaloiden die adreno-sympathikolytische Wirkung, was durch den künstlichen Gefäßtonus mittels Belastung durch Adrenalin offensichtlich gemacht werden kann. Die gleichsinnige Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide an der dezerebrierten Katze ohne Adrenalininfusion findet somit ihre Erklärung im Fehlen des normalen Sympathikustonus auf die Gefäße.

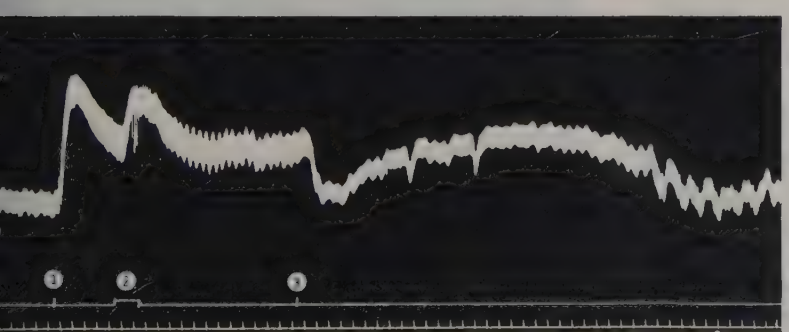
Damit ist es gelungen, eine experimentelle Basis für die differente Wirkungsweise der natürlichen und dehydrierten Mutterkornalkaloide beim Ganztier sowie beim Menschen zu geben. Sie bestärkt ferner unsere Auffassung über die Eignung der dihydrierten Alkaloide zur Behandlung der Hypertonie sowie der peripheren, vor allem vasospastischen Durchblutungsstörungen. Diese pathologischen Zustände sind in der Regel durch Störungen der vegetativen Regulation im Sinne einer Sympathikotonie charakterisiert. – Dieses experimentelle Vorgehen dürfte ferner auch für die Analyse anderer gefäßwirksamer Pharmaka von Bedeutung sein.

E. Rothlin

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel, den 15. Dezember 1948.

Summary

The natural alcaloids of Ergot (ergotamine, ergosine, ergocristine, ergocornine, and ergokryptine as well as their dihydrogenated derivatives increase the blood pressure of the spinal cat. During an intravenous adrenaline infusion which increases the peripheral tone of the blood vessels, the natural alcaloids, given intravenously, usually induce a rise in blood pressure of the spinal cat, while the dihydrogenated alcaloids produce a fall of blood pressure under the same conditions.



2. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:100 000 während 20 Min. (total 26 cm). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Dihydroergotamin

Ricerche preliminari sulla moschatina[1]

Gli estratti acetonici o alcoolici di ghiandola salivare posteriore di *Eledone moschata* e di *Eledone Aldrovandi* contengono una sostanza dotata di potente azione ipotensiva nel coniglio, nel gatto, nel cane e anche nell'uomo, nonché di potente azione eccitante su svariati organi a muscolatura liscia (intestino tenue e crasso di coniglio, crasso di cavia, tenue di ratto, tenue di cane, crasso di piccione, utero di coniglio).

1.° Nel cane in narcosi da seconal (sale di sodio dell'acido allilmetilbutilbarbiturico) basta già l'iniezione endovenosa, per kg di peso corporeo, dell'estratto ottenuto da 1–2 mg di tessuto salivare fresco per avere una netta caduta di pressione. L'animale sopporta, d'altra parte, iniezioni anche ripetute di dosi di estratto fin 1000 volte superiori. A tali dosi la pressione cade rapidamente di 50–80 mm di Hg, per tornare poi gradualmente alla norma in 30–40 min.

[1] Le presenti indagini sono state sovvenzionate da un contributo straordinario del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Somministrazioni successive di quantità uguali di estratto non permettono di apprezzare né fenomeni di sensibilizzazione né fenomeni di tachifilassi.

Dopo iniezioni intramuscolari di quantità di estratto corrispondenti a 1 g di tessuto salivare fresco per kg di peso, la caduta massima di pressione, iniziante dopo 30–50 sec e attuantesi poi rapidamente, è all'incirca uguale a quella ottenibile per via endovenosa, ma il ritorno alla norma è assai più lento (90–120 min). A gradi non troppo accentuati di ipotensione si osserva spesso un cospicuo incremento nell'ampiezza del polso arterioso (fig. 1).

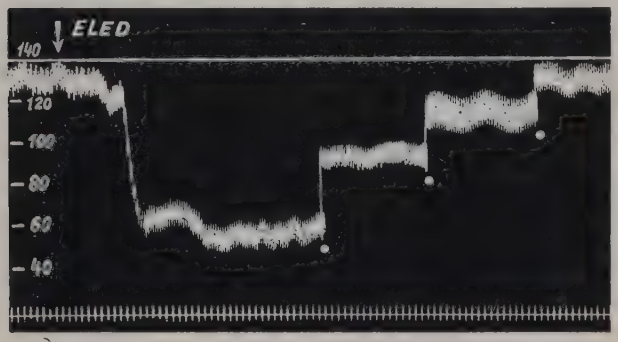


Fig. 1. – Cane di 5 kg in narcosi da seconal, 3 mg di solfato di atropina sottocute. Pressione carotidea. Alla freccia iniezione intramuscolare dell'estratto corrispondente a 5 g di tessuto salivare fresco di *Eledone*. Ai segni • arresto del chimografo per 30 min. Tempo: 10 sec.

Evidenti e persistenti cadute di pressione si hanno anche dopo iniezione sottocutanea.

Nell'uomo la modica ipotensione provocata dall'iniezione intramuscolare dell'estratto corrispondente a 1–3 g di tessuto salivare fresco è accompagnata da arrossamento del volto, da senso soggettivo di calore alla faccia e, talvolta, da lieve capogiro.

Non è ancora stata precisata, nei suoi dettagli, l'azione della sostanza ipotensiva sul cuore. È però fin d'ora possibile affermare che la funzionalità dell'organo non viene direttamente compromessa neanche da dosi massive di sostanza.

2.° L'attività eccitante sugli organi cavi a muscolatura liscia è particolarmente evidente per l'intestino crasso di coniglio (metà distale).

Il reattivo risponde con comparsa o accentuazione dei movimenti ritmici già all'introduzione, nel piccolo bagno nutritizio (9–10 cm^3), dell'estratto corrispondente a 0,3–1 mg di tessuto salivare fresco.

Per dosi elevate di estratto si ha un formidabile aumento di tono e insieme la comparsa di più o meno vivaci movimenti. Aumento di tono e movimenti cessano subito quando si lavi con liquido di Tyrode fresco; persistono invece, anche per delle ore, quando non si cambi la soluzione nutritizia contenente l'estratto salivare (fig. 2).

Fenomeni in tutto analoghi si notano a carico degli altri organi a muscolatura liscia, meno sensibili peraltro del crasso di coniglio. Degno di rilievo è il fatto che l'utero di ratto, in estro e non in estro, è del tutto insensibile alla sostanza e che insensibile è anche l'intestino di *Eledone moschata* e di *Octopus vulgaris*.

3.° Per il principio attivo ora descritto viene proposto il nome di *moschatina*, dall'*Eledone moschata* in cui per la prima volta è stato individuato.

La moschatina ha le seguenti proprietà:

a) resiste all'atropina e, per quanto un pò meno, anche agli antiistaminici di sintesi (3277 R.P. e antistin);

b) resiste egregiamente, anche per qualche ora, ebollizione in ambiente neutro. Viene invece rapidamente distrutta dagli alcali (attività residua do NaOH n, 5 min a 100°, = < 3% controllo), più lentamente dagli acidi (attività residua dopo HCl n, 60 mi 100°, = circa 5% controllo; dopo HCl n, 10 min a 10 = circa 25–30% controllo);

c) non è inattivata né dai sali di diazonio, né dall deide formica. L'iodato di potassio in soluzione acida distrugge solo in parte;

d) è intensamente adsorbita dal carbone animale discretamente dal caolino. Non viene estratta dalle s soluzioni acquose neutre né dall'etere di petrolio, dall'etere etilico né dal cloroformio.

4.° La moschatina è localizzata, nell'organismo d l'*Eledone*, solo nelle ghiandole salivari posteriori: mus latura, intestino, epatopancreas, testicolo, ovaia, bra chie, rene non ne contengono quantità apprezzabili.

La moschatina non è presente nelle ghiandole saliv posteriori di *Octopus vulgaris*, *Octopus macropus* *Octopus De Filippii* né nell'organo ipobranchiale di *Mu trunculus* e *Murex brandaris*.

5.° La moschatina è già stata ottenuta, in picc quantità, allo stato di purezza sotto forma di picrato verosimilmente, sotto forma di reineckato.

Il picrato di moschatina è attivo sulla pressione cane già a dosi di 1 γ/kg e stimola il crasso di conig fino a diluzioni 1/30 000 000.

Saggi preliminari sembrerebbero indicare che contenuto in moschatina (espresso in picrato) de ghiandole salivari di *Eledone* s'aggira sui 500–1500 per g di tessuto fresco.

La moschatina non è un derivato della colina ma verosimilmente un prodotto risultante dalla riunione un'altra base azotata con un radicale ignoto, che p essere staccato nell'idrolisi alcalina. Qualche dato durrebbe a sospettare che questo radicale possa esse identico o molto simile per la moschatina e per murexina.

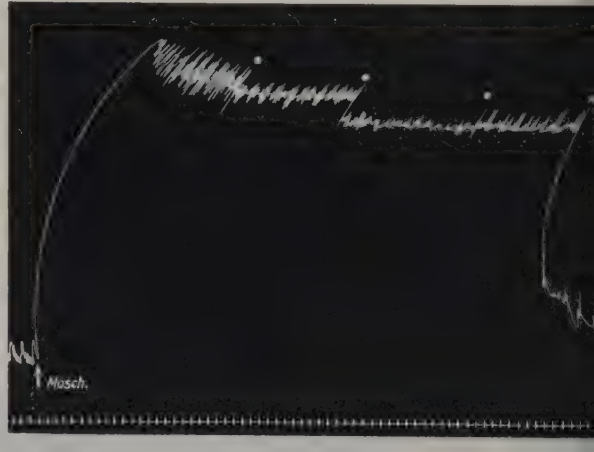


Fig. 2. – Intestino crasso isolato di coniglio, atropinizzato all'1/500 Alla freccia introduzione nel bagno di sospensione, 10 cm^3, die 0,2 di picrato di moschatina. Ai segni • arresto del chimografo per min; al segno × lavaggio con liquido di Tyrode fresco. Tempo: 20 s

6.° La moschatina è agevolmente e nettamen distinguibile, anche per via biologica, dall'acetilcoli e dalla colina, dalla murexina, dall'enteramina, d l'istamina, dai composti adenosinici, dall'octopamina dalla tiramina, dalla sostanza antidiuretica de ghiandole salivari, dalla callicreina, dalla sostanza P

ULER e GADDUM ecc. Sui caratteri differenziali si sisterà diffusamente nel lavoro *in extenso*.

Le attuali ricerche sono state condotte su estratti tenuti da quasi 1500 g di ghiandole salivari fresche, nosse da oltre 1200 esemplari di *Eledone*.

V. ERSPAMER

Istituto di Farmacologia dell'Università di Bari, osto 1948.

Summary

Moschatine, a new powerful hypotensive and intestine-mulating agent, was found in extracts of posterior livary glands of *Eledone moschata* and *Eledone drovandi*.

Extracts prepared from other tissues and organs of *edone* are quite ineffective.

The substance is also wanting in salivary extracts of *topus vulgaris*, *Octopus macropus* and *Octopus De Fi-pii* as well as in extracts from the hypobranchial body *Murex trunculus* and *Murex brandaris*.

Moschatine was isolated as highly active picrate and, obably, as reineckate. It is not a choline derivative.

The moschatine content of the salivary extracts of *edone* varies, when expressed in picrate, between 0 and 1500 γ per g fresh tissue.

Toxicity of Raw Kidney-Beans

In feeding experiments with diets containing raw or toclaved kidney-beans (*Phaseolus vulgaris*) we found at they are toxic for rats, producing rapid loss of ight and even death after a short time. As KLOSE d coworkers[1] reported recently on a fraction from ma beans that retarded the growth of rats, we want to esent some of our findings.

Each experimental group consisted of 2 male and 2 nale Sprague Dawley rats, individually housed in een-bottomed cages. Food and water were given *ad itum*. The diets were made to contain 12% protein out 40% of beans) with the given amount of dried d ground-beans; moreover, the following ingredients re added:– salts 44%, NaCl 1%, *l*-methionine 0·3%, tton seed oil containing 0·5% of oleum percomorphum %, sucrose 20%, 10 crystallized B-vitamins as indicated rlier[2] and corn starch to make up to 100%. In addition, 3 drops of liver extract were given 3 times weekly by dropper. Additions to the diet were made at the expense of corn starch. In the experiments reported in Table II, a soy meal-corn ration[1] to which 20% of raw kidney-beans had bean added at the expense of the whole ration, was used.

Table I

Weight changes and food consumption of rats fed with diets containing black kidney beans

roup No.	Diet	Body weight change/day /animal	Food consumption/ day/ animal
1	Raw beans	−5·1 g	1·1 g
2	Autoclaved beans	−1·3 g	5·6 g
3	Cooked beans	+2·3 g	7·7 g
4	Alcohol extracted beans	−1·7 g	4·7 g
5	Raw beans + 20% casitone	−1·5 g	6·0 g
6	Raw beans + 20% casein	+0·2 g	5·2 g

5 Exper.

Groups 1–3, presented in Table I, are typical for the pronounced difference of weight changes between animals receiving raw, autoclaved (10 minutes at 115°C), or cooked beans. Similar results were obtained with 7 samples including black, white, and red kidney-beans. Animals kept on the raw bean diet died within less than 10 days. Group 4 shows that alcohol extraction (8 hours) did not remove the toxic principle. The results from groups 5 and 6 demonstrate that even 20% of a tryptic casein digest (Casitone "Difco") did not prevent completely the loss of weight, and that casein was somewhat more active. This and the very severe growth retardation produced by raw beans make it improbable that proteolytic enzyme inhibition is the explanation for the toxic effect. No hydrocyanic acid or alcaloids could be detected by routine analytical methods.

Table II

Comparison between highest dilution of bean-extracts capable of agglutination of washed red blood cells and growth of rats fed a soy meal-corn ration containing 20% of the same raw beans

Bean sample	Highest dilution agglut.		Growth/ day/ animal
	Rat blood cells	Horse blood cells	
47—166 (black)	1:150	1:5000	0·10
Orlandilla (black)	1:800	1:22000	0·17
Controls			3·5

Hemagglutinins but no toxins have been reported by several authors to occur in beans[2]. All samples used in the present study had agglutinating activity, but preliminary experiments did not reveal evidence for a quantitative correlation between the hemagglutinating and growth-retarding properties (Table II).

None of the following legumes showed growth-retarding effects comparable to those observed with kidney-beans:– *Phaseolus aureus*, *Phaseolus angularis*, *Vigna sinensis*, *Pisum sativum*, *Cajanus indicus*, *Cicer arientium*, *Lens esculenta*, *Glycina soja*.

W. G. JAFFÉ

División de Química, Sección de Química de Nutrición Ministerio de Agricultura y Cría, Caracas, Venezuela, September 26, 1948.

Zusammenfassung

Ratten, die mit einer Diät ernährt wurden, die ca. 40% trockene, gemahlene, rohe Bohnen (*Phaseolus vulgaris*) enthielt, verloren sehr schnell an Gewicht und starben nach weniger als 10 Tagen. Autoklavierte Bohnen verursachten einen geringeren Gewichtsverlust und gekochte erlaubten ein normales Wachstum. Alkoholextraktion, Casein oder tryptisch verdautes Casein konnten den toxischen Effekt nicht völlig neutralisieren. Es konnte keine quantitative Beziehung zwischen Bohnenagglutininen und Wachstumsdepression gefunden werden.

[1] A. A. KLOSE, J. D. GREAVES, and H. L. FEVOLD, Science *108*, (1948).

[2] W. G. JAFFÉ and C. A. ELVEHJEM, J. Biol. Chem. *169*, 287 47).

[1] W. G. JAFFÉ and C. A. ELVEHJEM, J. Biol. Chem. *169*, 287 (1947).

[2] O. WIENHAUS, Biochem. Z. *18*, 288 (1909).

Hypersalemia and Tubular Azotemia

The mechanism of azotemia, renal as well as prerenal, is generally connected with one or both of two causes: nitrogen retention and excessive protein catabolism. The first possibility is characterized by the decreased glomerular filtration rate (GFR), i.e. the decrease in the clearance of some substances which are neither secreted nor reabsorbed by the renal tubules (endogeneous creatinin, mannitol, inulin, thiosulphate). The drop of GFR may be due to renal damage, as in nephritis, or to prerenal azotemia with anatomically normal kidney structure. In case of an excessive protein catabolism, the otherwise normal kidney is not capable of getting rid of the large amount of urea to be excreted.

It is well known that a part of the filtered urea is excreted, while another part is reabsorbed. The ratio of filtered urea to the excreted amount is expressed by the ratio: urea clearance/endogeneous creatinin or inulin clearance, which normally is about 0·6, i.e. 40% of the filtered amount of urea is reabsorbed during its way through the tubuli. Van Slyke *et al.*[1] found that under certain experimental conditions the ratio mentioned above decreases markedly, in which case the tubulary wall seems to have lost its normal capacity of resisting excessive urea reabsorption.

Theoretically it is quite conceivable that an azotemia may develop with normal GFR, without excessive protein catabolism, purely through excessive reabsorption of the normally filtered urea. It is known from Richards'[2] experiments on the frog kidney that in mercury bichloride intoxication, in spite of the normal quantity of glomerular filtrate, as confirmed by glomerular puncture, an anuria develops. In this case all filtered material is reabsorbed by the tubules.

Ferro-Luzzi[3] reports a case of tertiary syphilis with azotemia, accompanied by normal creatinin and decreased urea clearance. Phillips and Hamilton[1] an Földi, Rusznyák, and Szabó[2] found that, after clamp ing the renal artery for two hours, an excessive re absorption of creatinin, inulin, mannitol, para-amino hippuric acid, and urea takes place. In spite of the fac that histological examination revealed no pathologi changes in the glomeruli, the clearances were depresse by the reabsorption, and thus no direct biochemica proof was available of the normal function of th glomerular apparatus.

As far as we know, no significant decrease of the rati urea clearance/creatinin clearance has been observe under azotemic conditions, thus no direct experimenta proof of an exclusively tubular azotemia is at hand. I a series of experiments, by injecting large doses of hypertonic (3·6 resp. 7·2%) NaCl solution subcutane ously, we were able to demonstrate that during hyper salemia, i.e. serum sodium values above about 170 maeq for a period of 24 hours, an azotemia developed.

In our experiments we used rabbits of about 2–3 kg After a control period of 3 to 4 hours, the fasting and thirsting rabbits were given subcutaneously a NaC solution of 3·6 resp. 7·2%, amounting to 2 to 6% o their body weight. This procedure was continued daily until the animal's death, which occured generally on the 3rd to 6th day of the experiment. Urine was collected and the collection completed each morning by cathete rization. A blood sample was drawn from the margina vein of the ear each morning. Serum and urine were analysed for sodium, NPN and protein (Bálint and Kabdebó[3]), chloride (Rusznyák[4]), potassium (Rappaport[5]), urea (Bálint, Kincses, and Zsiga[6]), and creatinin (Folin[7]).

[1] D.D. Van Slyke, C.P. Rhoads, A. Hiller, and A. Alving, Amer. J. Physiol. *109*, 336 (1934).
[2] A.N. Richards, Trans. Ass. Amer. Physicians *44*, 64 (1927).
[3] G. Ferro-Luzzi, Z. ges. exp. Med. *92*, 382 (1933).
[1] R.A. Phillips and P.B. Hamilton, Am. J. Phys. *152*, 523 (1948).
[2] M. Földi, I. Rusznyák, and G. Szabó, Magy. Belorv. Arch., in press (in Hungarian).
[3] P. Bálint and I. Kabdebó, Exper. *3*, 502 (1947).
[4] I. Rusznyák, Biochem. Z. *114*, 23 (1921).
[5] F. Rappaport, Klin. Wschr. *12*, 1774 (1933).
[6] P. Bálint, A. Kincses, and I. Zsiga, Orvosi Hetilap *89*, 22, 34 (1948) (in Hungarian).
[7] O. Folin and H. Wu, J. Biol. Chem. *38*, 81 (1919).

No.	Interval min.	Urine flow ml/min	Serum				Urine urea N mg%	Creatinin		Urea clear.	Urea clearance / Creat. clearance	N production mg *pro die*/kg	
			sodium maeq.	chloride maeq.	urea N mg%	NPN mg%		U/P	clear.				
510/1	2860	0·025	137	99	21	28	1920	185	4·6	2·3	0·50	480	without salt
2	2900	0·024	134	107	26	40	3120	209	5·0	2·8	0·56	665	without salt
3	2880	0·028	137	111	32	42	2560	177	5·0	2·5	0·50	510	without salt
4	2910	0·026	138	113	42	54	2720	173	4·5	1·9	0·42	590	without salt
5	2680	0·040	145	112	54	74	3280	107	4·3	2·7	0·63	1020	without salt
6	3060	0·046	148	105	53	74	2960	64	3·0	2·5	0·84	865	without salt
619/1	230	0·065	150	108	29	46	2480	120	7·8	5·6	0·71		without salt
2	1210	0·055	168	132	42	50	1200	128	7·0	1·9	0·27	870	*a*)
3	1365	0·051	178	122	67	78	1800	100	5·1	1·7	0·33	890	*a*)
629/1	250	0·100	138	109	14	26	520	53	5·3	3·7	0·70		without salt
2	1180	0·082	150	128	18	29	894	59	4·8	3·9	0·82	300	*b*)
3	1450	0·081	175	143	40	46	1085	73	5·9	3·0	0·51	650	*b*)
4	1295	0·084	190	152	72	98	1320	82	6·9	2·1	0·30	760	*b*)
68/1	240	0·025	146	108	17	36	2160	163	4·1	3·3	0·81		without salt
2	1365	0·096	155	125	22	33	1160	56	5·4	5·3	0·98	770	*c*)
3	1375	0·037	175	141	63	72	760	89	3·3	0·7	0·21	490	*c*)

a) 29 ml/kg body weight of a 3·6% NaCl solution subcutaneously
b) 20 ml/kg body weight of a 7·2% NaCl solution subcutaneously
c) 62 ml/kg body weight of a 3·6% NaCl solution subcutaneously

Urea and creatinin clearances were calculated accord- to the formula UV/P. We are aware that there was ıch discussion about the value of the endogeneous atinin clearance determinations, but considering the of BARRET and ADDIS'[1] modifications for the de- mination of the serum creatinin and KAPLAN and ITH'S[2] report about the identity of creatinin and ılin clearances in the rabbit, we thought the procedure fficient for determining rough changes in the GFR ues. With the more usual exogeneous infusion technics would have been impossible to extend the duration one period to 24 hours.

We found that in all cases where we succeeded in taining the elevated serum sodium values above 170 eq. for a period of at least 18 hours an azotemia de- oped. This effect was reversible, as, when giving water *libitum*, we sometimes succeeded in restoring the rmal chemical composition of the serum. There was ıch difference between the animals in their reaction to enormous quantities of NaCl injected. Some of them reted the injected quantity in the form of 1,6 osmolar ne. In these cases there was no hypersalemia and no otemia. In other cases we gave less salt, and never- less the hypersalemia and consequent azotemia de- oped.

In the table we are giving the data of one control sting and thirsting rabbit, with no salt given) and ree typical experiments. Comparison of the data with control reveals that the three sera have an increased lium content and a marked azotemia. The endogene- s creatinin clearances do not show significant changes mpared with the control period of each animal), and there is no sign of a retention azotemia. The N produc- n, i.e. N excreted + N retained, calculated in mg/ y/kg, is not higher than in cases with excessive protein abolism without azotemia. Comparing the ratio urea arance/GFR, a significant drop can be seen, the re- sorption of urea being 67, 79, and 70% respectively of filtered quantity. The drop in urea clearance is well own in connection with decreased urine flow, but in cases the rate of diuresis was fairly large throughout experiment.

The histological examination of the kidney (Prof. G. mhányi) revealed a fatty infiltration in the stroma the loop of Henle and on the basal membrane of the lecting ducts as well. The nuclei in the ascending loop Henle are pyknotic. Cortex and glomeruli were per- tly normal.

According to FISHBERG[3] "it has not been demon- ated that structural changes in the kidney cause im- rment of tubular reabsorption while glomerular filtra- n is unimpaired". By giving large quantities of hyper- ic NaCl solution subcutaneously to fasting and thirst- rabbits we succeeded in developing an enduring persalemic condition, always connected with azotemia. R (measured by endogeneous creatinin clearance) re- ined unaltered and the ratio urea clearance/GFR de- ased. Thus the greater part of the filtered urea was bsorbed through the damaged tubulary wall, which ms to have lost its capacity to withstand the enhanced a reabsorption (or rediffusion). As the quantity of the ered urea and N production of the body remained mal, the azotemia was exclusively due to tubular re- absorption. The histological picture of the kidney is an additional proof of the exclusivity of tubular damage.

P. BÁLINT, L. HÁRSING, M. LENNER, and I. RUSZNYÁK

First Medical Clinic of the University of Budapest, October 1, 1948.

Zusammenfassung

Durch subkutane Verabreichung großer Mengen einer hypertonischen Kochsalzlösung an hungernde und durstende Kaninchen gelang es uns, einen hypersalämischen Dauerzustand mit anschließender Azotämie hervorzurufen. Die Bestimmung der glomerulären Filtration ergab normale Werte, das Verhältnis Harnstoff-Clearance/Kreatinin-Clearance sank jedoch erheblich. Dies kann nur so gedeutet werden, daß von der normalen Menge filtrierten Harnstoffes ein pathologisch hoher Prozentsatz resorbiert wird. Es gelang also, eine Azotämie ausschließlich tubulären Ursprungs hervorzurufen. Das histologische Bild der Niere mit ausschließlich tubulären Veränderungen bekräftigt obige Annahme.

PRO LABORATORIO

Einige Verbesserungen in der Haltung und Aufzucht von *Xenopus laevis*

Die Grundlinien der Zucht von *Xenopus* sind schon seit einigen Jahren bekannt und auch in der Literatur zugänglich[1]. Trotzdem bereitet die Gewinnung regelmäßiger und gut entwicklungsfähiger Laichablagen in manchen Instituten Schwierigkeiten. Dem Wunsche verschiedener Kollegen entsprechend teilen wir unsere Erfahrungen mit, wobei wir hauptsächlich die von uns erprobten Verbesserungen (*), die u.W. noch nicht bekannt sind, anführen. In den übrigen Einzelheiten entspricht unsere Zuchtmethode weitgehend der von GASCHE[2] und OCHSÉ[3], erfordert jedoch viel weniger Arbeit.

1. *Adulte Tiere.* Die numerierten erwachsenen Tiere (vgl. OCHSÉ, 1948) werden, ♀ und ♂ getrennt, in großen Aquarien gehalten, im * Sommer womöglich im Freien in gutbelichteten, aber nicht direkt besonnten Zuchttrögen (Hebung der Fortpflanzungsleistungen und des Gesundheitszustandes). Adulte Spornfrösche ertragen größere Temperaturschwankungen ohne Schaden, doch sollte die Wassertemperatur nicht unter 10–12° sinken. Das Optimum liegt bei etwa 23°.

2. *Gewinnung des Laiches.* Die Spornfrösche sind im Sommer (Mai–August) gegenüber der Hormonbehandlung empfindlicher (sogar spontanes Laichen wurde im Freien beobachtet), während sie vom November bis Februar nur auf stärkere Hormondosen reagieren (siehe unten). Zur Behandlung wird gonadotropes Chorionhormon aus Schwangerenharn (Präparat der Ciba) verwendet (200 IE/mg). Der Extrakt wird in Frosch-Ringer-Lösung gelöst (Konzentration: 5–6 mg auf 2 cm^3 im Sommer, 8 mg auf 2 cm^3 im Winter) und in den Rückenlymphsack injiziert (Abb. bei OCHSÉ, 1948). Die Dosis richtet sich nach Jahreszeit und Zustand des Tieres. Bei den ♂, oft auch bei den ♀, hat sich eine * *Vorbehandlung* sehr gut bewährt.

Behandlung der ♂: * Vorbehandlung: Innert 4–7 Tagen 1–2 Injektionen mit 0,6 cm^3. Im Winter ist meist die stärkere Behandlung nötig. Im übrigen muß man

E. BARRETT and T. ADDIS, J. Clin. Invest. *26*, 875 (1947).

B. I. KAPLAN and H. W. SMITH, Amer. J. Physiol. *113*, 354 (1935).

A. M. FISHBERG, Hypertension and Nephritis (Lea and Febiger, adelphia, 1947), p. 32.

[1] Eine Zusammenstellung der über *Xenopus* erschienenen Arbeiten findet sich in: H. ZWARENSTEIN, N. SAPEIKA, and H. A. SHAPIRO, *Xenopus laevis*, a bibliography (The African Bookman, Cape Town, 1946).

[2] P. GASCHE, Rev. suisse de Zool. *50*, 262 (1943).

[3] W. OCHSÉ, Gynaecologia *126* (Fasc. 2), 57 (1948).

sich nach dem Zustand des Tieres richten. Die erste Reaktion auf die Injektion äußert sich meist durch Erbrechen von Mageninhalt und Häutung. Die Kopulationsbereitschaft erkennt man beim ♂ an der Schwärzung der Vorderpfoten, an Umklammerungsbewegungen und Quaken unter Wasser. Vor der Kopulation sind noch weitere 0,6 cm³ zu injizieren.

Behandlung der ♀. * Vorspritzen ist meist nur im Winter nötig; es geschieht 4–7 Tage vor der Kopulation mit 0,3–0,5 cm³ oder, wenn die Kopulationsbereitschaft (erkennbar an den leicht geröteten Analpapillen) etwas weiter fortgeschritten ist, nur mit 0,1–0,3 cm³ 1–2 Tage vor der Paarung. Unmittelbar vor dieser erhält das ♀ eine Spritze von 0,5–0,6 cm³, wenn es vorbehandelt ist, sonst etwa 0,7 cm³.

Zur Paarung sollte man nur ♀ mit ausladenden, prallen Flanken verwenden. Die größte und oft nicht beachtete Schwierigkeit der Behandlung besteht darin, ♀ und ♂ zur gleichen Zeit kopulationsreif zu machen.

So ist es notwendig, die Partner während der Vorbehandlung in Einzelgefäßen zu halten, um eine vorzeitige Kopulation mit ungenügender Spermaabgabe zu verhindern. Die Weibchen werden von uns nur alle 4–6 Monate zur Eiablage veranlaßt.

3. *Eier.* Bei richtig abgestimmter Hormonbehandlung und Schutz vor Störungen bei der Kopulation sind oft mehr als 90% der abgelegten Eier befruchtet; der Durchschnitt bewegt sich zwischen 70 und 80%, liegt also wesentlich höher als bei Ochsé.

Nach beendeter Eiablage (etwa nach einem Tag) müssen die Adulten entfernt und das durch sie verunreinigte Wasser vorsichtig (Temperaturschwankungen und Schädigung durch mechanische Einwirkung vermeiden!) gewechselt werden. Der Laich ist evtl. auf mehrere Aquarien zu verteilen und darf nicht in dicken Ballen zusammenliegen. Leere, faulende Eihüllen und unbefruchtete Eier sind zu entfernen, denn *starke Fäulnis* (auch des Futters) *schädigt die jungen Larven* nachhaltig (siehe auch Ochsé, 1948).

4. *Larven.* Sobald die Larven frei umherschwimmen und zu fressen beginnen, werden sie gegen * *chlorhaltiges Leitungswasser stark empfindlich.* Eine Chlorkonzentration von 1:20 000 000 wirkt noch tödlich, bei 1:50 000 000 ist die Entwicklung normal. Die Aquarien sind daher nicht mit frischem chlorhaltigen Leitungswasser zu beschicken, sondern mit Wasser, das einige Tage in offenen Behältern gestanden war. Mit der Fütterung wird begonnen, wenn die Kaulquappen frei umherschwimmen und regelmäßig schnappen. Gefüttert wird täglich mit Brennesselpulver (Gasche, 1943), so daß das Wasser gleichmäßig trüb ist.

* *Zubereitung des Futters.* Brennesselpulver wird durch ein feines Weißmehlsieb gesiebt. Nur der feine Anteil wird mit heißem Wasser aufgeschwemmt und abfiltriert. Das grünlichgelbe Filtrat, das Kahmhautbildung und Fäulnis fördert, wird weggeschüttet. Der Filtrierrückstand wird erneut mit lauem Wasser aufgeschwemmt und als Futter verwendet. Bakterien- und Pilzentwicklung werden so auf ein Minimum reduziert.

Die Aquarien sollen wöchentlich einmal (nach Ochsé, 1948, öfter) gereinigt werden. * Hierbei werden die Larven sorgfältig durch ein in ein Aquarium getauchtes Sieb oder Netz gegossen, das den Unrat durchläßt, die Larven jedoch zurückhält, und dann in ein vorbereitetes reines Aquarium gebracht.

G. Andres, A. Bretscher,
F. E. Lehmann und D. Roth

Zoologisches Institut der Universität Bern, Abteilung für Zoophysiologie, den 9. September 1948.

Summary

In order to obtain a high percentage of fertilized eg and to reduce losses of larvæ to a minimum several n yet generally known improvements of raising metho are given in our note. A double treatment of males a females during a few days with gonadotropic chorio hormone is especially in winter time successful a results in high numbers of fertilized eggs.

A Histochemical Method for the Demonstratio of Fat Peroxides[1]

It has been shown that certain symptoms in chick (exudative diathesis, brown coloration of the adipos tissue, and encephalomalacia) and in rats (yellow-brow coloration of the adipose tissue, and depigmentation the incisors) depend upon the feeding of vitamin E d ficient diets containing highly unsaturated fatty acids Formation of peroxides preceded and, in some instance paralleled the brown coloration, in the adipose tissue these animals[3,4]. The pigment responsible for the colora tion of the adipose tissue was found to consist of least 2 fractions: one of them is fat soluble, while th other, which occurs in larger amounts, is not extracte by lipid solvents. A preliminary chemical characteriza tion of the latter pigment showed it to agree with th description of "Ceroid", the pigment found in variou tissues in experimental liver cirrhosis in rats[3,5].

Histologically, the gross pigment (non-fat-soluble fra tion) in the adipose tissue was found to be represente by an acid-fast pigment in the fat cells at different stage of development. Furthermore, the histopathologica changes that occur in the adipose and other tissues hav been studied to a certain extent[6].

In several of the works reviewed above[7,8,9] it has bee suggested that the mentioned symptoms found in chick and rats could be due to an abnormal oxidation of th highly unsaturated fatty acids, in absence of the ant oxidant effect of vitamin E in the tissues. It was als suggested that such a peroxidation could cause th changes which lead to the development of the acid-fas pigment in the adipose tissue. The finding of a conside able formation of peroxides in the tissues affected[7,10] sup ported these suggestions. However, in order to further th study of the relationship between the peroxidation an the development of the above-mentioned symptoms, has been proved fundamental to develop a method for th histological demonstration of peroxides. Such a metho should prove also important for the understanding of th

[1] A preliminary report of this paper was presented at the 6t Scandinavian Physiological Congress, Acta Physiol. Scand. *16*, supp 53, 29 (1948).

[2] H. Dam, J. Nutrition *27*, 193 (1944); *28*, 297 (1944). – H. Gr Nados and H. Dam, Science *101*, 250 (1945); Proc. Soc. Exp. Bio Med. *59*, 295 (1945).

[3] H. Dam and H. Granados, Acta Physiol. Scand. *10*, 162 (1945

[4] H. Dam and H. Granados, Science *102*, 327 (1945).

[5] P. Gyorgy and H. Goldblatt, J. Exp. Med. *75*, 355 (1942). K. M. Endicott and R. D. Lillie, Amer. J. Pathol. *20*, 149 (1944).

[6] H. Dam and K. E. Mason, Fed. Proc. *4*, 153 (1945). – K. Mason, H. Dam, and H. Granados, Anat. Rec. *94*, 265 (1946). H. Granados, K. E. Mason, and H. Dam, Acta Pathol. et Micr biol. Scand. *24*, 86 (1947).

[7] H. Dam, J. Nutrition *28*, 297 (1944).

[8] H. Dam and H. Granados, Acta Physiol. Scand. *10*, 162 (1945

[9] K. E. Mason, H. Dam, and H. Granados, Anat. Rec. *94*, 26 (1946).

[10] H. Dam and H. Granados, Science *102*, 327 (1945).

tual role played by the peroxides in the formation of e acid-fast pigment.

The method is based upon our study of the heme-talyzed reactions of organic peroxides[1]. It was observed at under suitable conditions peroxidized fats and fatty ids reacted with a number of oxidizable substances, nong them benzidine, leuco malachite green, and leuco chlorophenolindophenol. Hemin, with a peroxidase-e action, catalyzed such reactions, having a greater ect when used in combination with pyridine, forming a pyridine-hemochromogen. It was also observed that ating, as well as the presence of a suitable amount of acid, e.g. acetic acid, accelerated the reaction.

Applying these observations to the development of the stological method, it was found that also cellular per-ides were able to oxidize a reduced substance, especi-ly when the reaction was catalyzed by hemin in com-nation with pyridine and glacial acetic acid. The leuco se of 2,6-dichlorophenolindophenol was found to be e most suitable compound for the histochemical re-tion, since the indophenol formed by the reaction is t-soluble and will, therefore, tend to remain in the llular fat instead of going into the staining fluid. When talyzed by hemin, and in the presence of alcohol, the action acquires a velocity sufficient to make possible carrying out at ordinary temperatures. The alcohol ould, however, be diluted with an amount of water ough to prevent the indophenol formed from going into e staining solution; but this amount of water should not so high as to bring about a precipitation of the hemin of the leuco-dye. After some preliminary studies of e reaction in frozen sections of fresh and peroxidized con, the method was developed on frozen sections of ipose tissue of rats fed vitamin E-deficient diets rich cod liver oil, with their respective controls.

Two staining solutions are prepared separately. Solution A: 40 mg hemin[2] are dissolved in a mixture of 10 cc of pyridine and 20 cc glacial acetic acid. This solution is stable and can be kept for a long ne. Solution B: 25 mg of leuco 2,6-dichlorophenolindophenol (3,5-chloro-4-4′-dihydroxyphenylenediamine[3]) are dissolved in 3·5 cc of solute alcohol, and then mixed with 5 cc of distilled water. This ution should be made just before being used, since it rapidly comes oxidized by the atmospheric oxygen. Frozen-cut sections of e tissue are brought from the dishes of water onto slides, which then blot dried to exclude the excess of water. Then 0·74 ml of solution are mixed with the total amount of solution B and applied for 3 to 5 nutes on the sections to be stained. The sections are then thoroughly shed with distilled water and covered with glass slips using an aque-s medium such as FARRANT's, or glycerin jelly, and sealed with a nent, e.g. asphaltum. The blot drying of the excess of water that re-ins on the slides after the transfer of the sections from the dishes of ter, prior to the staining, may be a necessary step for sometimes this cess increases the volume of water in the final mixture of solutions and B to such an extent that the hemin becomes precipitated, and e reaction does not take place. However, when this occurs, it can overcome by the addition of more alcohol, which causes a redis-ution of the hemin. The frozen-cut sections may be fixed with a xture of 1 part of 40% formalin and 3 parts of 40% ethyl alcohol about 5 minutes, before or after the staining. The fixation before ining seems to give better results.

[1] J. GLAVIND and S. HARTMANN, Acta Physiol. Scand. *16*, suppl. 26 (1948).

[2] We thank F. Hoffmann-La Roche & Co., Basle (Switzerland), the kind supply of the hemin used in these experiments.

[3] The leuco base can be prepared by the method of GIBBS *et al.* D. GIBBS, B. COHEN, and R. K. CANNAN, Public Health Reports 649 (1925), or by reducing a solution of dichlorophenolindophenol 50% alcohol with the stoichiometric amount of ascorbic acid, lowed by precipitation as a sodium salt by means of sodium oride. It is purified by repeated dissolutions in alcohol, followed precipitations with water. It must not contain traces of ascorbic d, which will delay the reaction until it is oxidized.

By this method the leuco dichlorophenolindophenol is oxidized by the cellular peroxides, and the red color of the indophenol formed reveals itself and remains in those cells and cellular structures in which peroxides are present. The intensity of the red colour is proportional to the degree of cellular peroxides. Likewise, the amount of cells which exhibit peroxides is proportional to the amount of tissue peroxides as determined by the chemical methods. This has proved to be a fact by taking a portion of adipose tissue from a given region, treating some pieces of it by the histochemical method, and determining the peroxide values of other pieces by two chemical methods[1].

This method, as developed so far, serves to demonstrate peroxides present in fat cells; it should prove, however, with suitable modifications, applicable for the demonstration of peroxides in other tissues. In this way, such a method would make possible the study of the relationship that may exist between peroxides and the formation of the fluorescent and acid-fast pigments found in the liver of rats suffering from experimental cirrhosis[2], in the uterus and other organs of vitamin E-deficient laboratory animals[3], and in certain tissues in human pathology[4]. Furthermore, the method may also prove helpful for the further study of the suggested relationship between the oxidation of unsaturated fats and the pigment present in the mitochondria and submicroscopic particles of normal liver cells[5].

J. GLAVIND, H. GRANADOS, S. HARTMANN, and H. DAM

Department of Biology, Polytechnic Institute, Copenhagen, September 29, 1948.

Zusammenfassung

Es wird ein histochemisches Verfahren zum Nachweis von Fettperoxyden beschrieben. Als Objekte dienen einerseits gefrorene Fettgewebsschnitte von Ratten, die eine vitamin-E-freie und an Dorschlebertran reiche Kost erhalten hatten, und andererseits entsprechende Präparate von Kontrolltieren. Die Methode basiert auf der Oxydation der Leukobase des 2,6-Dichlorphenolindophenols durch Zellperoxyde. Die Reaktion wird durch Hämin in Gegenwart von Essigsäure und Alkohol katalysiert. Die rote Farbe des bei der Reaktion gebildeten Indophenols erscheint in allen denjenigen Zellen und Zellstrukturen, in denen Peroxyde vorhanden sind. Das Verfahren dürfte in abgeänderter Form auch für den Nachweis von Peroxyden in anderen Geweben verwendbar sein.

[1] A. E. KING, H. L. ROSCHEN, and W. H. IRWIN, Oil and Soap *10*, 105 (1933). – S. HARTMANN and J. GLAVIND, Acta Physiol. Scand. *16*, suppl. 53, 32 (1948).

[2] P. GYORGY and H. GOLDBLATT, J. Exp. Med. *75*, 355 (1942). – K. M. ENDICOTT and R. D. LILLIE, Amer. J. Pathol. *20*, 149 (1944). – H. POPPER, P. GYORGY, and H. GOLDBLATT, Arch. Pathol. *37*, 161 (1944). – R. D. LILLIE, L. L. ASHBURN, W. H. SEBRELL, F. S. DAFT, and J. V. LOWRY, Public Health Reports *57*, 502 (1942). – K. M. ENDICOTT, Arch. Pathol. *37*, 49 (1944).

[3] T. MOORE and Y. L. WANG, Brit. J. Nutrition *1*, 53 (1947). – K. E. MASON and A. F. EMMEL, Yale J. Biol. Med. *17*, 189 (1944); Anat. Rec. *92*, 33 (1945). – K. E. MASON and I. R. TELFORD, Arch. Pathol. *43*, 363 (1947).

[4] A. WOLF and A. M. PAPPENHEIMER, J. Neuropathol. and Exp. Neurology *4*, 402 (1945). – A. M. PAPPENHEIMER and J. VICTOR, Amer. J. Pathol. *22*, 395 (1946).

[5] R. R. BENSLEY, Anat. Rec. *98*, 609 (1947).

DISPUTANDA

Zur Methodik medizinisch-meteorologischer Untersuchungen

an Hand der Frage der Beziehungen zwischen Anfällen von Spasmophilie und ultravioletter Sonnenstrahlung

E. Sartori und M. Bolletti von der Clinica Pediatrica der Universität Padua haben sich mit einer Erklärung der auffallenden Beziehungen zwischen akuter Spasmophilie und den Witterungsverhältnissen der vorangehenden Tage befaßt und darüber in einer ausführlicheren Arbeit[1] sowie in einer kurzen Mitteilung in dieser Zeitschrift[2] berichtet. Sie machen dabei an Hand von 33 vorwiegend im Januar–März in der Poebene beobachteten Fällen die Feststellung, daß in der dem Anfall direkt vorangehenden Pentade die Sonnenscheindauer bedeutend größer ist als in der vorhergehenden Pentade, indem die Zunahme von der früheren zu der dem Schub direkt vorangehenden Pentade bei den Spasmophiliefällen im Tagesdurchschnitt 1 Std. 35 Min. betrug, bei 33 durch das Los, also nach dem Zufall, herausgegriffenen Tagen derselben Monate Januar–März dagegen nur 21 Min. Aus diesem beträchtlichen, wenn auch nach ihren Berechnungen nicht als statistisch signifikant gesicherten Unterschied schließen die beiden Autoren auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Spasmophilie und der vermehrten Besonnung und suchen die Ursache in der starken Zunahme der Ultraviolettstrahlung. Sie stützen sich dabei einerseits auf die allgemein anerkannte Tatsache des Parallelismus im Auftreten von Spasmophilie und Rachitis und auf die Feststellung der Steigerung der Vitamin-D-Bildung und der gleichzeitigen Abnahme der Ca-Ionenkonzentration im Blut durch Ultraviolettbestrahlung, andrerseits auf eine Berechnung der natürlichen Ultraviolettstrahlung von Sonne und Himmel auf Grund mittlerer UV-Kurven von Büttner, die sie mit der tatsächlichen Dauer der Besonnung in den den Anfällen vorangehenden Pentaden kombinieren; die Zunahme der Ultraviolettstrahlung in der Zeit vor den Anfällen wird dabei als statistisch schwach gesichert bezeichnet.

Da die Resultate von Sartori und Bolletti für eine Therapie zur Herabsetzung der spasmophilen Erregbarkeit von Bedeutung werden könnten, möchte ich hier einige klimatologische Einwände gegen die Beweisführung dieser Untersuchung vorbringen, während mir für die Beurteilung der biochemischen und klinischen Argumente die Kompetenz fehlt, die wohl gerade den Wert der Untersuchung der italienischen Autoren ausmacht. Die nachfolgenden Hinweise dürften geeignet sein, auf einige *grundsätzliche Gesichtspunkte der Bioklimatologie* hinzuweisen, die häufig bei Untersuchungen auf dem medizinisch-klimatologischen Grenzgebiet außer acht gelassen werden, darunter einerseits die enge *Kopplung* im Ablauf der verschiedenen meteorologischen Elemente und andrerseits die grundsätzlichen Unterschiede zwischen den Eigenschaften des *Außenklimas* und des *Innenklimas*.

1. Zur Vergleichung klinischer Symptome mit der *Ultraviolettstrahlung* wäre es an sich notwendig, gleichzeitige eigene Ultraviolettmessungen anzustellen; doch werden nur ganz wenige Institute in der Lage sein, diesem Postulat zu genügen. Es ist deshalb durchaus verständlich und gerechtfertigt, daß Sartori und Bolletti zu den publizierten Mittelwerten von Büttner[3] greifen und versuchen, daraus für ihre Zwecke geeignete Vergleichszahlen abzuleiten. Da als Argument dafür lediglich Zeit und Sonnenhöhe zur Verfügung stehen, so bleiben bei dieser Berechnungsweise maßgebende Faktoren, wie der beträchtliche Jahreszeitengang sowie die Abhängigkeit der ultravioletten Sonnenstrahlung von atmosphärischer Trübung und Witterung, außer Betracht und es findet lediglich die *Dauer der Besonnung* unter Einbezug der *Sonnenhöhe* Berücksichtigung. Bei der ultravioletten Himmelsstrahlung, deren Wirkung auf die Horizontalfläche als Integral über die gesamte Himmelshalbkugel in geringen Höhen über dem Meeresniveau bekanntlich größer ist als die Ultraviolettintensität der direkten Sonnenstrahlung, beruht die Durchschnittskurve von Büttner auf der Annahme wolkenlosen Himmels (mit einer gleichmäßigen Abnahme mit zunehmender Himmelsbedekkung), während in Wirklichkeit die ultraviolette Himmelsstrahlung je nach Form und Menge der Bewölkung wesentlich größer oder kleiner als für wolkenlosen Himmel sein kann.

Wie schon gesagt, stand Sartori und Bolletti keine andere Möglichkeit zur Bestimmung der Ultraviolettstrahlung im Freien zur Verfügung; für die Beurteilung der Ergebnisse muß man sich jedoch bewußt bleiben, daß die Resultate einer solchen Abschätzung leicht um bedeutende Beträge anders ausfallen können als die Ergebnisse instrumenteller Messungen.

2. Die von Sartori und Bolletti berechneten Werte der Ultraviolettstrahlung gelten für vollkommen *freie Exposition*, etwa in einem baumlosen Garten oder auf einer flachen Dachterrasse, wo sowohl die Himmelsstrahlung des ganzen Himmels wie der Sonnenschein während des ganzen Tages freien Zutritt haben. Nun wird man aber gesunde wie kranke Säuglinge niemals einer derart intensiven Bestrahlung aussetzen; sogar wenn man sie ins Freie stellt, wird man ihr Gesicht schon wegen der Blendung durch die Sonne, vor direkter Besonnung schützen. Im Zimmer ist ihr Genuß an *kurzwelligem Ultraviolett* (UVB) dagegen stark reduziert oder vollkommen unterbunden. Bei offenem Fenster oder auf einem offenen Balkon mag ein durch den Öffnungswinkel bedingter geringer Anteil des gesamten Himmelsultravioletts das Bett und eventuell auch das Gesicht des Säuglings treffen; hinter dem geschlossenen Fenster wird diese geringe Menge an Ultraviolettstrahlung noch um mehr als 99% verkleinert, indem im UVB-Gebiet Fensterscheiben kaum 1% der auffallenden Strahlung durchlassen. Wo auf UV-Strahlungsgenuß spezieller Wert gelegt und dieser durch die klimatischen und baulichen Voraussetzungen auch wirklich ermöglicht wird, muß deshalb auf Öffnen der Fenster oder besser auf Verglasung mit UV-durchlässigen Scheiben gesehen werden, da diese rund 50% der auffallenden antirachitischen UV-Strahlung durchlassen.

Es ist somit nicht sinnvoll, zur Vergleichung des Strahlungsgenusses der Säuglinge oder zur Beurteilung der Auslösung von Spasmophilie *die Ultraviolettstrahlungsverhältnisse im Freien* beobachten oder berechnen zu wollen. Viel größer als die natürlichen Variationen können die individuellen Unterschiede im Strahlungsgenuß der einzelnen Säuglinge sein; so erhält ein Kind, das 5 Minuten ungeschützt der Sonne exponiert wird, mehr UVB als ein anderes, das während eines vollen Tages bei geschlossenen Fenstern im Zimmer liegt, auch wenn es dabei während mehrerer Stunden vom Sonnenschein getroffen wird, da dieser praktisch ja kein Ultraviolett mehr enthält.

Die beiden Autoren empfinden selbst diese Schwierigkeit und schlagen deshalb vor, neben einer direkten Wirkung der Ultraviolettbestrahlung der Haut der Patienten auch an eine indirekte Wirkung durch Einatmung von Luftsuspensionen zu denken, die durch die Ultraviolettbestrahlung «aktiviert» worden sein und dadurch einen Gehalt an Vitamin D erhalten haben könnten. Es fällt jedoch schwer, an die Möglichkeit einer solchen Hypothese zu glauben und anzunehmen, daß

[1] E. Sartori und M. Bolletti, Acta paediatr. Lat. *1*, no. 1 (1948).

[2] E. Sartori und M. Bolletti, Exper. *4*, 279 (1948).

[3] K. Büttner, *Physikalische Bioklimatologie* (Akad. Verlagsges., Leipzig 1938), Abb. 19.

ch in irgendwelchen *Bestandteilen oder Beimengungen r Luft Vitamin D* bilden könnte. Es kann heute wohl um ein Zweifel darüber bestehen, daß vor der Bildung n Vitamin D Ergosterin vorhanden sein muß, und es nicht recht vorstellbar, in welchem Teile der Luft – ren Molekülen, ihren gasförmigen Beimengungen oder den das Aerosol bildenden Suspensionen wie Staubrtikeln, Verbrennungsprodukten, Wassertröpfchen, ondensationskernen oder Luftionen – dieses Protamin seinen Ursprung haben sollte.

3. Die Sicherung der Untersuchungsergebnisse durch ethoden der Statistik bedeutet zweifellos einen großen ortschritt auf dem ganzen Gebiete der biologischen rschung. Doch darf die Bedeutung einer solchen cherung nicht überschätzt werden; denn der Nachis einer engen Korrelation zwischen zwei Unterchungsreihen beweist noch keineswegs einen kausalen sammenhang sondern lediglich einen engen Parallelisus, wobei möglicherweise der Kausalzusammenhang n übergeordneten Einflüssen herrühren kann. Gerade dem Gebiet der meteorobiologischen Erscheinungen rf man die Tatsache nie übersehen, daß *Wetter und lima große Komplexe* darstellen, in denen die einzelnen lemente weitgehend miteinander verknüpft sind, so ß kaum je eines davon unabhängig von den übrigen riieren kann. Aus diesem Grunde ist es bei der Analyse eteoropathologischer Erscheinungen so schwierig, zu tscheiden, welchem Element und welcher Grundsache die meteorotrope Wirkung zuzuschreiben ist.

Wendet man diese Überlegungen auf die vorliegende Untersuchung von SARTORI und BOLLETTI an, so kann man aus der Feststellung einer vermehrten Sonnenscheindauer vor Ausbruch der Asmophilie schließen, daß den Anfällen offenbar überwiegend ne mehrtägige *Schönwetterperiode* vorangegangen sein muß. Da die genauen Daten der Anfalltage angegeben sind, so kann man an Hand n Wetterkarten eine angenäherte Wetteranalyse für die jedem fall vorangehende Pentade durchführen; dabei ergibt sich für den 33 Spasmophiliefällen vorangehenden Pentaden im wesentlhen folgende Zuordnung zu den Wetterlagen:

chdrucklage	$H = 36\%$
pression über Italien oder sonstiges Nord-Süd-Druckgefälle, das in der Poebene meistens zu Nordföhn führt	$N = 39\%$
pression über Europa inklusive Italien	$D = 25\%$

Die ersten beiden Gruppen stellen zwei Wetterlagen dar, bei nen erfahrungsgemäß in Oberitalien im allgemeinen sonniges etter herrscht; die dritte Gruppe ist dagegen vorwiegend mit lechtem Wetter verbunden.

Nun ist es klar, daß bei Schönwetterlagen, wie sie rch die Kategorien H und N gebildet werden, mit der rmehrten Sonnenscheindauer nicht nur eine Zunahme r Ultraviolettstrahlungsmenge verknüpft ist, sondern ensosehr auch eine Steigerung des Strahlungsgenusses den übrigen Spektralgebieten, also auch an *Licht* d an *Wärmestrahlungsenergie*. Eine enge zahlenäßige Korrelation zwischen dem Auftreten des rankheitssymptoms und der Strahlung kann sich her ebensogut wie auf das Ultraviolett auch auf andere ereiche und auf die Gesamtstrahlung beziehen.

Daneben ist aber auch noch zu beachten, daß bei den iden Wetterlagen H und N ein *Absinken der Luft* auftt und daß dadurch dynamisch erwärmte, relativ ockene Luft mit anderem Gehalt an *Suspensionen*, an nen und an *Kondensationskernen* zum Erdboden hergeführt wird. Es sei hier nur an die Hypothese von LACH[1] über die meteoropathologische Wirkung absinkender Luft und an die Ozonhypothese von CURRY[1] erinnert, um die mögliche biologische Bedeutung solcher absinkender Luftströmungen darzutun. Doch ist es ganz ausgeschlossen, bei einem derart komplexen Problem ohne besondere Untersuchungen entscheiden zu wollen, welchem dieser verschiedenen Faktoren, die in ihren Variationen eng miteinander gekoppelt sind, die in Frage stehende Wirkung nun kausal zuzuschreiben ist.

4. Da immerhin biochemische Feststellungen eine Wirkung des Ultravioletts auf den Blutkalkspiegel und damit auf die Spasmophilie denkbar erscheinen lassen, so sei noch kurz skizziert, welche *bioklimatischen Gesichtspunkte* bei einer klinischen Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Spasmophilie und Witterung berücksichtigt werden müssen, um der Untersuchung Beweiskraft zu sichern. Dazu müssen zwei Gruppen von Versuchsobjekten (zu Spasmophilie neigende Säuglinge oder künstlich zu Spasmophilie disponierte Versuchstiere) gebildet werden, von denen die eine natürliches Ultraviolett in unschädlichen Mengen erhält, die andere dagegen sorgfältig vor Ultraviolett bewahrt wird. Allen übrigen Klimaelementen müssen beide Gruppen in genau gleicher Weise exponiert sein; so ist auf gleiche Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Ventilation, Besonnung, Ernährung und Wartung zu sehen. Der Unterschied im Ultraviolettgenuß ist durch verschiedene Verglasung zu erreichen, wobei die UV-Gruppe in einem Zimmer mit UV-durchlässigen Fensterscheiben, die Kontrollgruppe in einem sonst gleichen Zimmer mit gewöhnlichen Fensterscheiben gehalten wird. Auf keinen Fall darf der Unterschied im UV-Genuß dadurch erzeugt werden, daß man die Kontrollgruppe im Zimmer hält, die UV-Gruppe dagegen ins Freie bringt, weil auf diese Weise auch große Unterschiede in den übrigen Klimaelementen, u. a. auch hinsichtlich der Lufterneuerung, der luftelektrischen Vorgänge usw., auftreten können, die zur Erzielung eindeutiger Resultate unbedingt vermieden werden müssen.

Bei der Untersuchung der Wetterabhängigkeit der Spasmophilie sollte übrigens nicht ausschließlich nach der Ursache eines einzelnen biochemischen Effekts gesucht werden, sondern, da die Spasmophilie eindeutig als *vegetative Störung* aufgefaßt werden muß, dürfte es sich empfehlen, auch bei der Spasmophilie nach allgemeinen meteorotropen Zusammenhängen zu suchen. Durch ein solches Vorgehen würde man die Erklärung des Meteorotropismus der Spasmophilie in den Rahmen der allgemeinen Meteoropathologie eingliedern, wo allerdings eine überzeugende und allseitig befriedigende Lösung des Problems der Wetterfühligkeit noch nicht gefunden ist.

W. MÖRIKOFER

Physikalisch-meteorologisches Observatorium Davos (Schweiz), den 8. Dezember 1948.

Summary

With reference to a communication of E. SARTORI and M. BOLLETTI (Exper. *4*, 279, 1948) concerning the relation between ultra-violet solar radiation and spasmophilic convulsions, the following bioclimatological aspects are discussed which in the named paper are not satisfactorily treated:

(1) The real quantities of ultra-violet radiation of sun and sky may be quite different from those estimated by the authors.

[1] P. KÖHLER und E. FLACH, Strahlenther. *48*, 401 (1933). – FLACH, *Atmosphärisches Geschehen und witterungsbedingter Rheumatismus* (Verlag Steinkopff, Dresden und Leipzig 1938).

[1] M. CURRY, *Bioklimatik*. (American Bioclimatic Research Institute, Riederau, 1946, 2 Bände.)

(2) The indoor climate is so much different from the open-air climate that the qualities of the open-air climate cannot be applied on the conditions in rooms, especially as the individual differences of the dosage of radiation can be very remarkable for the different patients.

(3) The different meteorological elements are intimately connected; therefore a narrow numerical correlation between a weather element and spasmophilic convulsions cannot prove a direct causal relation between both.

(4) An investigation on the effect of ultra-violet radiation on spasmophilic convulsions should comprise two groups of objects which both must be exposed to absolutely the same climatological conditions except the natural ultra-violet radiation which can be differentiated by the application of ultra-violet transmitting and of ordinary window-panes respectively.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Encyclopedia of Chemical Technology

Vol. I. (A-Anthrimides).

By R. E. Kirk, D. F. Othmer. 982 pp. (Interscience Publishers Inc., New York, 1947) ($ 20.00).

Vorliegender Band ist der erste eines zehnbändigen Werkes, welches, wenn vollendet, das ganze Gebiet der chemischen Technologie umfassen soll. Die weiteren Bände sollen in einer Anzahl von zwei bis drei pro Jahr erscheinen (Der zweite Band ist kürzlich erschienen.).

Bei einem Werk dieser Art drängt sich sofort der Vergleich mit dem bekannten deutschsprachigen Werk von Ullmann *Enzyklopädie der technischen Wissenschaften* auf, dem es der Anordnung und Behandlung des Stoffes nach sehr ähnlich ist. Es dürfte auch bis zu einem gewissen Grad in Anlehnung an den deutschen Vorgänger entstanden sein, wenn auch hierüber im Vorwort nichts gesagt wird. Auf jeden Fall wird, wenn die Qualität dieses ersten Bandes beibehalten werden kann, ein dem «Ullmann» durchaus ebenbürtiges, wenn nicht überlegenes Werk entstehen, indem es gegenüber dem viel älteren deutschen Werk weitgehend modernisiert und teilweise auch stark erweitert ist.

Allgemein wird über Verfahren und Stoffgruppen sowie auch über einzelne wichtige Verbindungen referiert. So wird zum Beispiel der Azetessigester bei den (organischen) Estern behandelt. Ferner ist das Material so angeordnet, daß technologisch verwandte Stoffe zu einer Gruppe zusammengefaßt werden. Hervorgehoben seien neben anderen ausgezeichneten Referaten die Artikel über Absorption, Azetylen, Säuren, Alkali und Alkaloide. Vergleichsweise sei angeführt, daß der Abschnitt über Alkaloide, welcher bei Ullmann 21 Seiten umfaßt, hier 49 Seiten bei ungefähr gleicher Seitengröße einnimmt. Im allgemeinen liegt das Schwergewicht auf der Darstellung der amerikanischen Praxis, wobei diejenige anderer Länder auch berücksichtigt wird, wenn die Vorzüge es rechtfertigen. Wenn nötig, geht den einzelnen Abschnitten eine kurze theoretische Einleitung voraus. Ferner sind kurze, aber gut ausgesuchte Literaturverzeichnisse angeschlossen.

Da die einzelnen Referate von Spezialisten der Hochschulen und Praxis geschrieben werden, dürfte das Werk als zuverlässige Informationsquelle gelten. Der Druck, die Figuren und Tabellen sind ausgezeichnet, Papier und Einband sehr solid. Das Werk wird zweifellos überall gebührenden Anklang finden.

C. A. Grob

Advances in Carbohydrate Chemistry

Vol. III.

By W. W. Pigman and U. L. Wolfrom. Associate Editor for the British Isles: S. Peat. XXIV + 424 pp. 16,5× 23 cm (Academic Press Inc., New York, 1948.) ($8.50)

In den bisher jährlich erscheinenden Bänden dieser Reihe wird keine erschöpfende Orientierung über die jährlichen Fortschritte auf dem ganzen Gebiet der Kohlehydratchemie angestrebt. Es werden vielmehr einzeln herausgegriffene Kapitel von besonders ausgewiesenen Fachvertretern behandelt. Dies bringt den Vorteil einer erfrischenden Vielseitigkeit und einer weitgehenden Abrundung der einzelnen Artikel. Ein Nachteil ist die oft willkürliche Auswahl des Stoffes und große Unterschiede in der Darstellung.

Der vorliegende Band beginnt mit einem Artikel von C. S. Hudson (Bethesda, Maryland) über *Historische Aspekte von Emil Fischers grundlegender Konvention zum Schreiben von Raumformeln in der Ebene*. Dieser Artikel des Altmeisters der Amerikanischen Zuckerchemie sprengt zwar den Rahmen, da es sich nicht um einen Fortschrittsbericht, sondern um einen Originalbeitrag handelt. Es ist aber ein Musterbeispiel ebenso klarer wie fesselnder Darstellung, das mit gleichem Gewinn vom Anfänger wie vom Spezialisten gelesen werden kann. In weiteren 10 Artikeln behandeln:

E. G. V. Percival (Edinburgh) *Struktur und Reaktionsweise der Hydrazone und Osazone von Zuckern.*

H. G. Fletcher, jr. (Bethesda, Maryland) *Chemie und Konfiguration der Cyclite.*

B. Helferich (Bonn) *Trityläther der Kohlehydrate.*

L. Sattler (Brooklyn, New York) *Glutose und die unvergärbaren reduzierenden Substanzen in Rohrzucker-Melassen.*

J. W. Green (Appleton, Wisconsin) *Die Halogenoxydation einfacher Kohlehydrate ohne Berücksichtigung der Perjodsäure.*

J. Compton (Rome, Georgia) *Die molekulare Konstitution der Cellulose.*

S. Gurin (Philadelphia, Pennsylvania) *Isotope als Markierungsmittel beim Studium des Kohlehydratstoffwechsels.*

K. Myrbäck (Stockholm) *Produkte des enzymatischen Abbaus von Stärke und Glycogen.*

M. Stacey und P. W. Kent (Birmingham) *Die Polysaccharide des Mycobacterium tuberculosis.*

R. U. Lemieux, M. L. Wolfrom (Columbus, Ohio) *Die Chemie des Streptomycins.*

Trotz der sehr unterschiedlichen Darstellung und des äußerst verschiedenen Umfangs der behandelten Probleme sind fast alle Artikel sehr sorgfältig redigiert. Be

ders klar scheint dem Referenten derjenige von RBÄCK. Speziell hervorzuheben ist auch der letzte. ist erfreulich, daß so kurz nach der Abklärung der nstitution des Streptomycins schon ein solcher ikel über dieses interessante Kohlehydrat erscheinen nte. Der Band wird jedem Chemiker und Biologen willkommener Helfer sein, sofern er sich auf einem darin behandelten Gebiete rasch und zuverlässig r den neuesten Stand der Forschung orientieren will.

T. REICHSTEIN

The Alchemist in Life, Literature, and Art

JOHN READ, F. R. S., Ph. D. (Zürich), M. A. Prof. of Chemistry St. Andrews, Scottland. XII+100. pp. . Nelson & Sons, London, etc., 1947) (10/6*d*).

OHN READ, der bekannte Verfasser verschiedener rtvoller Publikationen auf dem Gebiete der frühen mie, unternimmt es, in dem vorliegenden reizenden hlein, einen Überblick über die Darstellungen der oratorien und Operationen der Alchemie und mie zu geben. Es stellt dieses Buch sozusagen ein nes Bilderbuch dar, in welchem der Verfasser zahlhe schöne Zeichnungen und Gemälde und auch nbolische Darstellungen in ausgezeichneten Reprotionen zeigt. Das kleine Werk ist sozusagen eine gänzung zu den größeren Werken READS, von denen onders das *Prelude to Chemistry* (London, Bell & s Ltd., 1939) hervorgehoben sei. READ verfügt über ganz erstaunlich großes Material, welches zum Teil wer zugänglich ist. Es sei noch erwähnt, daß das te Werk JOHN READS *Humor and Humanisme* ll & Sons Ltd., London, 1947) in die gleiche Richtung ört. Es werden darin auch Zürcher Erinnerungen n besten gegeben, die jeden Akademiker, welcher in ich studiert hat, sehr interessieren werden. In dem te zur Diskussion stehenden Werke versucht READ rster Linie, die künstlerische Seite des Problems zustellen. Zahlreiche schöne Reproduktionen von NIERS und andern Künstlern zeigen, welch großen fluß die Alchemie auf die Phantasie der Maler get hat. Besonders erwähnenswert ist die Beschreibung berühmten DÜRERschen «Melancholia», die jedem ildeten europäischen Menschen wohlbekannt ist. Es für den Referenten fraglich, ob READS Meinung, daß RER keine eingehende Kenntnis der Alchemie gehabt e, richtig ist. Man darf die «Alchemie» nicht nur n chemischen Standpunkt aus beurteilen – sie war zu r Zeit auch eine philosophisch-psychologische Angenheit.

Gerade der berühmte Kupferstich DÜRERS weist auf hin, daß diese Melancholia nichts mit Chemie tun hat. Man kann daher nicht behaupten, daß z. B. UCER mehr Beziehungen zur Alchemie gehabt habe, das READ sagt (S. 57). Von allen Bildern, welche AD zeigt, ist nach der Meinung des Referenten gerade DÜRERsche Melancholia bei weitem das eindrückste, es steht hoch über jeder andern Darstellung der eimnisvollen und schwer verständlichen «Alchemie». ist auch bekannt, daß DÜRER diese Zeichnung für XIMILIAN I. besonders verfertigt hat, und wir wissen h, daß sich höchste Fürsten intensiv mit Alchemie egeben haben. Abgesehen von dieser kleinen Meigsverschiedenheit möchte es der Referent besonders rüßen, daß READ sich die Mühe genommen hat, de dieses Bild ausführlich zu beschreiben und zu mentieren. Man kann je nach der Einstellung die ancholia so oder anders auffassen, aber sie bleibt für immer der bedeutendste Versuch, die Alchemie sozusagen in einer einzigen Hieroglyphe künstlerisch faßbar darzustellen.

READ gehört zu den wenigen intuitiven modernen Chemikern, die begriffen haben, daß die Alchemie nicht nur «ein Irrweg» gewesen ist, sondern eine Weltanschauung, die noch heute deutliche Spuren zurückgelassen hat. Es ist in einem Referat unmöglich, diese Behauptung darzulegen, und der Interessent sei auf das epochemachende Werk C. G. JUNGS *Psychologie und Alchemie* (Zürich, 1944) verwiesen, wo ein enormes Bildmaterial den Text begleitet.

READS Beitrag zu dem verwickelten Problem besteht darin, daß er dem Interessenten viele schöne Bilder zeigt und daß er mit großer Sorgfalt den nötigen Text dazu bringt. Das kleine Büchlein sei jedem Liebhaber der Alchemie auf das beste empfohlen.

H. E. FIERZ-DAVID

Recent Progress in Hormone Research

The Proceedings of the Laurentian Hormone Conference. Vol. II. By G. PINKUS. 427 pp. (Academic Press, New York, 1948) ($8.00).

Der zweite Band dieser Reihe, in welcher über die neuesten Ergebnisse der Hormonforschung berichtet wird, enthält die Manuskripte der Vorträge und Diskussionen der Sitzung der Laurentian Hormone Conference vom Jahre 1946.

Ein Kapitel beschreibt die Anwendung physikalischer Methoden in der Hormonforschung, und zwar die Charakterisierung von Steroidhormonen durch Ultraviolett- und Ultrarotspektroskopie, ferner die Identifizierung und quantitative Bestimmung von Östrogenen durch Ultraviolettspektroskopie. In einem weiteren Kapitel über die Regulierungstätigkeit der Hypophyse folgen Arbeiten über das Hypophysennebennieren-System, die adrenergische Steuerung der Abgabe luteinisierender Hormone durch die Kaninchenhypophyse und über die hormonale Regulierung der Laktation. Das Kapitel Hormonstoffwechsel behandelt die Rolle von Faktoren des B-Komplexes im östrogenen Stoffwechsel sowie den Stoffwechsel der Androgene. Ein weiteres Kapitel, welches der hormonalen Regulierung des Stoffwechsels gewidmet ist, enthält im besonderen Abschnitte über hormonale Einflüsse auf die Insulinsekretion, die Erzeugung von experimenteller Glykosurie bei Ratten, Physiologie und Endokrinologie der toxischen Thioharnstoffe sowie die Wirkung der Schilddrüse bei Diabetes.

Ein letztes Kapitel umfaßt Aspekte der klinischen Endokrinologie, nämlich bei Sexualhormonmangel, ferner die pathologische Physiologie bei Nebennierenrindentumor und Cushing Syndrom und abschließend genetische und endokrine Faktoren bei Wachstum und Entwicklung in der Kindheit.

C. A. GROB

The Integrative Action of the Nervous System

By Sir CHARLES SHERRINGTON (Cambridge University Press, London, 1947) (25/–)

Die Englische Physiologische Gesellschaft hätte den Teilnehmern am XVII. Internationalen Physiologenkongreß in Oxford kein besseres Geschenk mitgeben können als diesen Neudruck von SHERRINGTONS klas-

sischem Buch aus dem Jahre 1906. Wie mancher Neurophysiologe hat nicht seit Jahren vergeblich versucht, sich ein Exemplar dieses Werkes zu beschaffen, und wie mancher auf anderem Gebiet arbeitende Forscher wird wohl bei dieser Gelegenheit einen Blick in dieses Buch getan und darin wertvolle Gedanken und Überlegungen gefunden haben. Der ausgesprochen allgemeinphysiologische Charakter gibt dem Werk sein besonderes Gepräge. Nie wird es veralten, sondern immer zeitgemäß erscheinen. Das mag sich dem Leser nicht nur darin zeigen, daß gewisse Abschnitte geradezu modern anmuten, sondern es kommt auch dann zum Ausdruck, wenn er unwillkürlich nach Literaturhinweisen sucht, die im Verzeichnis noch nicht enthalten sein können! Welches der zehn Kapitel man auch immer herausgrei das tiefe Verständnis für das Wesentliche im nervös Vorgang und die hohe Auffassung von der Bedeutu des Nervensystems imponieren in gleicher Weise u finden erneute Bestätigung in der besonders anregend und lesenswerten Einleitung, die der Autor zu dies Neuausgabe geschrieben hat. Ärzten, Physiologen u Psychologen sei dieses Buch zur Lektüre und zu Studium wärmstens empfohlen. Sie alle werden Sams Wright für die Herausgabe dieses Neudruckes dankb sein, mit welchem Sherrington nicht nur seine eigenen Lebenswerk, sondern der gesamten Neur physiologie unserer Zeit ein unsterbliches Denkmal g setzt hat.

Oscar A. M. Wy

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

EXPERIENTIA MAIORUM

Spallanzani und die Fledermäuse

(Zu seinem 150. Todestag)

Am 12. Februar 1949 jährte sich zum 150. Male der Todestag eines der bedeutendsten Pioniere der experimentellen Biologie: Lazzaro Spallanzani (1729–1799). Seine vielseitigen Verdienste, insbesondere auf dem Gebiet der Tierphysiologie, sind oft genug gebührend hervorgehoben worden[1]. Wir wollen uns hier auf ein spezielles Problem beschränken, womit er sich in seinen letzten Lebensjahren intensiv beschäftigt hat: die Hindernismeidung der Fledermäuse. Seine diesbezüglichen Befunde sind nur zum Teil veröffentlicht worden, noch dazu in schwer zugänglicher Form. Es handelt sich um einen Briefwechsel mit dem Physiker Vassalli[2] und um zerstreute Hinweise in einem Buch, das von seinem Freund, dem Genfer Bibliothekar und Naturforscher Senebier, aus nachgelassenen Aufzeichnungen zusammengestellt wurde[3]. So ist zwar Spallanzanis Entdeckung allgemein bekanntgeworden, daß geblendete Fledermäuse Hindernisse und sogar ausgespannte Drähte im Fluge ebenso geschickt meiden wie sehende; man wußte aber weder wie er zu dieser Entdeckung gekommen war noch welche Lösung des damit aufgeworfenen sinnesphysiologischen Problems er sich letzten Endes erarbeitet hatte[4]. Nachdem es mir während des Krieges gelungen war, dieses Problem selbst befriedigend zu lösen[5], reizte es mich, in Spallanzanis Versuchsprotokollen nachzuforschen, zu welchen Ergebnissen er wohl gekommen sein mochte. Während eines 10tägigen Aufenthalts an der Biblioteca Municipale in Reggio nell'Emilia (Norditalien) im September 1946 ließ sich dieser Plan verwirklichen. Die wichtigsten Manuskripte wurden an Ort und Stelle gelesen, von den übrigen wurden Photokopien hergestellt. Im Mai 1947

Abb. 1. Lazzaro Spallanzani.

wurden in Reggio noch einige ergänzende Studien vo genommen. Über das Ergebnis soll im folgenden kur berichtet werden; eine ausführliche Darstellung erfol an anderer Stelle[1].

Der Weg, auf dem Spallanzani zu seiner Entdeckun gelangte, ergibt sich klar aus einer *Memoria*, die er a 28. September 1793 an Senebier sandte[2]. Zahn Schleiereulen (*Strix flammea*), die nachts beim spä

[1] Zuletzt von E. Tortonese in: Endeavour 7, 92 (1948).

[2] *Lettere sopra il sospetto di un nuovo senso nei pipistrelli* (Torino 1794) (darin auch Briefe von Rossi und Senebier). Der Titel stammt von Vassalli. – Aufgenommen in *Le opere di Lazzaro Spallanzani*, *3*, 757, Milano (1934).

[3] *Rapports de l'air avec les êtres organisés*, Mémoire XIII. (Genf 1807). – Aufgenommen in *Le opere di L. S.*, *2*, 323 (Milano 1933).

[4] Vgl. R. Galambos, Isis *34*, 132 (1942).

[5] Vgl. Exper. *2*, 438 (1946).

[1] Dem Direktor der Bibliothek, Dr. B. Fava, bin ich für manni fache Hilfe zu Dank verpflichtet; dem «Groninger Universitätsfond und dem Unterrichtsministerium für finanzielle Unterstützun Frau P. Dijkgraaf-Exner für die Herstellung der Photokopien u Hilfe bei ihrer Auswertung.

[2] Teilweise veröffentlicht im J. de Physique 318 (1794/I).

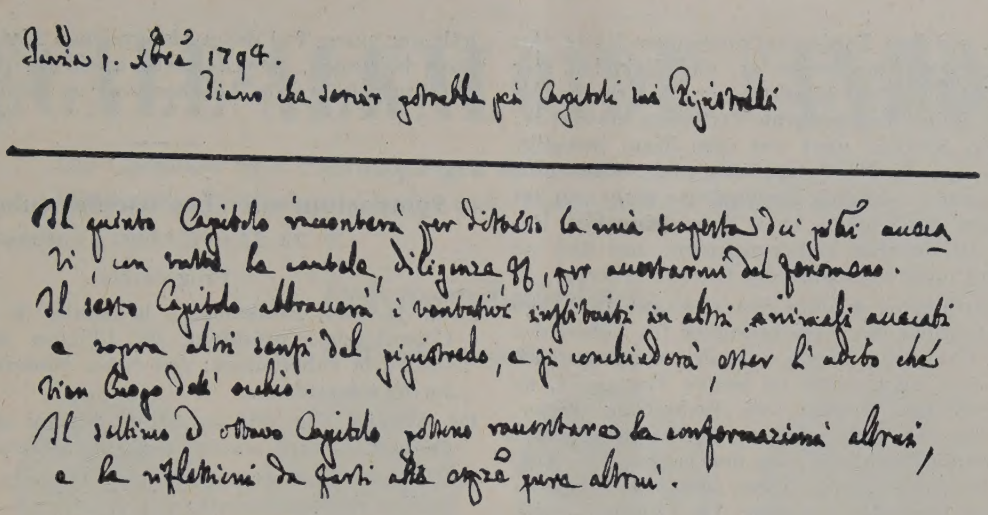


Abb. 2. Specimen der Handschrift SPALLANZANIS. Plan vom 1. Dezember 1794 für die Abfassung der Fledermausarbeit («Piano che servir potrebbe pei Capitoli sui Pipistrelli»); Inhalt des 5. bis 8. (= letzten) Kapitels.

n Licht einer Kerze in seinem Zimmer umherflogen, en prompt an die Wände und fielen zu Boden, wenn e Kerze auslöschte. Einige zum Vergleich herange- ne Fledermäuse dagegen flogen auch im Dunklen störte herum. SPALLANZANI dachte zur Erklärung Gegensatzes zunächst an eine besondere Lichtemp- ichkeit der Fledermäuse. Um alle etwaigen Licht- üsse auszuschalten, hüllte er bei einigen Tieren den f in ein Säckchen aus dunklem lichtundurchlässigen erial, das am Halse befestigt wurde. Die so be- elten Tiere benahmen sich «wie blind», sogar im n Tageslicht. SPALLANZANI war befriedigt und ß: Was für den Menschen dunkel scheint, braucht r die Fledermaus noch nicht zu sein. Ein paar Tage r aber kam ihm – «er wußte selbst nicht wie» – der anke, das schwarze Käppchen durch ein anderes, ünnem, durchsichtigen Stoff zu ersetzen. Entgegen r Erwartung verhielten sich die Fledermäuse in den ten Fällen auch jetzt wie blind, trotz des hellen slichtes, bei dem die Gegenstände durch den Stoff urch ja gut sichtbar sein mußten. SPALLANZANI sah nun veranlaßt, die Tiere in anderer Weise zu blenden, lich durch Verkleben oder Entfernen der Augen, gelangte so schließlich, 64 Jahre alt, zu seiner be- nt gewordenen Entdeckung (Abb. 1).

e im August 1793 begonnenen Versuche wurden so e fortgesetzt, als Versuchstiere zur Verfügung den. Zu Weihnachten war aber die Frage, welches esorgan den geblendeten Fledermäusen das Gesicht zt, noch gänzlich ungelöst. Keiner der bekannten e schien nach SPALLANZANI daran beteiligt, wie aus *Lettere* hervorgeht[1]. Sobald er jedoch im Mai 1794 er Fledermäuse erhielt, warf er sich mit neuem auf die Lösung des Problems. Inzwischen hatte RLES JURINE in Genf SPALLANZANIS Versuche nach- üft und war dabei zu dem Schluß gekommen, die lernismeidung sei eine Funktion des Gehörs. NE verlas seine diesbezügliche Denkschrift vor der été d'Histoire naturelle in Genf am 20. Februar , und schon am 21. berichtete SENEBIER SPALLAN- darüber in einem ausführlichen Brief[2]. SENEBIER JURINES Auffassung übrigens nicht; er stellte die Veröffentlichung absichtlich zurück, hielt JURINE für oberflächlich («... soit dit entre nous, mais je sais qu'il va vite en idées et en observations») und bezweifelte – nicht ohne Grund – die Beweiskraft seiner Versuche. Auch SPALLANZANI betrachtete die Frage keineswegs als gelöst, doch nahm er sich vor, in Zukunft das Gehör besonders zu beachten.

Tatsächlich gelangte SPALLANZANI nach Wiederaufnahme der Versuche schon bald (Juni 1794) zu einer Bestätigung der Auffassung JURINES. Nach gründlichem Verschluß beider Ohren mit Kerzenwachs oder Schusterpech – SPALLANZANIS anfängliche Mißerfolge beruhten auf dem Gebrauch des ungeeigneten Materials Vogelleim – benahmen sich die Fledermäuse aller untersuchten Arten (darunter *Vespertilio murinus* und die beiden Hufeisennasen) ganz «wie blind»: sie stießen an die Wände, zeigten Flugscheu usw. Sofort nach Entfernung des Verschlusses war das Verhalten wieder normal. Bei einseitigem Ohrverschluß war die Störung weniger ausgeprägt. Mit großer Sorgfalt überzeugte sich SPALLANZANI, daß wirklich die Taubheit bzw. der Luftabschluß und nicht etwa der Schmerz am Ohre das abweichende Verhalten verursachte.

Beim Durchlesen von SPALLANZANIS Aufzeichnungen erlebte ich manche Überraschung. So zeigte es sich, daß er den eleganten Versuch, mit dem GRIFFIN und GALAMBOS 1941 die Bedeutung des Gehörs für die Hindernismeidung bewiesen haben[1], schon anderthalb Jahrhunderte vor ihnen durchgeführt hat – mit dem gleichen Ergebnis! Er stellte aus dünnstem Messingblech zwei konische Röhrchen her, die in die Gehöröffnungen einer Fledermaus gesteckt und mit Pech und Vogelleim derart befestigt wurden, daß die Luft nur durch das Röhrchen Zutritt zum Ohrinnern hatte. Die offenen Röhrchen störten beim Fluge gar nicht; sobald sie aber mit Pech verschlossen wurden, stießen die Fledermäuse an Hindernisse an.

Interessant sind auch folgende Versuche, die sich zum Teil mit meinen eigenen decken, und deren Ergebnis auf Grund unserer heutigen Kenntnisse ohne weiteres verständlich ist. Der gesamte Kopf einer Fledermaus wurde mit einer Düte aus Papier umgeben. Die Hindernismeidung im Fluge war dann stark gestört. Nun schnitt SPALLANZANI die Spitze der Düte ab: darauf milderte sich die Störung, und sie wurde noch geringer, nachdem

Die «*Lettere*» erschienen zu Beginn des Jahres 1794.

SPALLANZANI erhielt JURINES Denkschrift (Mémoire sur les ve-Souris) im Original erst im September 1795; im Mai 1798 te er sie an JURINE zurück, worauf im J. de Physique *3*, 798) ein Auszug davon erschien (besorgt von J. PESCHIER).

[1] D. R. GRIFFIN und R. GALAMBOS, J. exper. Zool. *86*, 481 (1941).

er die Ohren aus dem Papier hervorgezogen hatte. An einer anderen Stelle beschreibt er, daß Bekleben der Ober- oder Unterseite des Kopfes einer Fledermaus mit Papierstreifen keine Änderung im Verhalten hervorrief; wenn aber ein Streifen quer vor dem Maul befestigt wurde, zeigte sich das Tier stark behindert. Auch gibt schon Spallanzani an, daß Fledermäuse nicht nur im Fluge, sondern desgleichen auch beim Kriechen imstande sind, Hindernisse wahrzunehmen, und daß sie diese Fähigkeit nach Verschluß der Ohren verlieren.

Viel Kopfzerbrechen machte Spallanzani die Frage nach der Bedeutung des Gesichtssinnes im Leben der Fledermäuse. Lange Zeit neigte er zu der Annahme, daß die Augen, wenn auch nicht im hellen Tageslicht, so doch im nächtlichen Dunkel von Bedeutung wären, insbesondere bei der Wahrnehmung der kleinen Beuteobjekte (fliegende Insekten). Von den zahlreichen Versuchen, die ihn dazu führten, diese Annahme fallen zu lassen, sei nur folgender erwähnt. Im Campanile des Doms von Pavia ließ Spallanzani so viele Fledermäuse fangen, als man mit einem Schlage nur habhaft werden konnte. Sämtliche 52 Tiere (alles *murini*) wurden durch Entfernung der Augen geblendet und wieder freigelassen. Am frühen Morgen des 4. Tages wurde erneut ein Fang gemacht; unter den 48 Exemplaren befanden sich 3 geblendete. Es zeigte sich, daß der Magen sowohl der sehenden als der blinden Tiere gleichermaßen mit Insektenresten angefüllt war. Daraus ging hervor, daß auch der Insektenfang im nächtlichen Dunkel nicht mit dem Auge, sondern mit dem Gehör erfolgt. Voll Entdeckerfreude schließt Spallanzani mit den Worten: «...La scoperta è bellissima».

Seine Meinung, daß neben dem Gehör auch der Geruch (l'odorato) bei Hinderniswahrnehmung und Beutefang eine Rolle spielt, beruhte auf der Verhaltensstörung nach Verschluß der Nasenöffnungen. Sie war, wenigstens bei den Hufeisennasen, meist ausgeprägt und glich den Folgen der Ohrverstopfung. Hätte Spallanzani zu allem anderen auch noch die Tatsache entdeckt, daß Fledermäuse einen speziellen Orientierungsschall (Ratterlaut) aussenden, dann hätte er der Erscheinung gewiß eine andere Deutung gegeben. Denn gerade bei den Hufeisennasen wird ja der Ratterlaut vorwiegend oder ganz durch die Nasenöffnungen ausgesendet, so daß deren Verstopfung naturgemäß störend wirken muß. – Spallanzani stellte sich vor, es sei der Schall (suono) der Flügel oder des Körpers der Fledermaus, der von den Gegenständen reflektiert wird und auf das Gehör einwirkt – ohne daß es ganz klar wäre, was er damit genau gemeint hat.

Nach dem Sommer 1794 hat Spallanzani in den folgenden Jahren noch zahlreiche Fledermausversuche angestellt, doch handelten diese über andere Fragen (Atmung und Körpertemperatur). Die Ergebnisse über die Hindernismeidung sollten zusammengefaßt als letzter Teil einer besonderen Arbeit über die Fledermäuse herausgegeben werden (Abb. 2). Leider ist es aber nie soweit gekommen. Die vorliegende Arbeit – sie enthält nur einen Teil des umfangreichen Materials – mö dazu beitragen, Spallanzani auch auf diesem Geb die ihm gebührende Anerkennung zu sichern.

S. Dijkgra

Symposium sur «Les bacilles tuberculeux»

(21–22–23 avril 1949) à Lausanne

Programme

Prof. Jensen, Professeur à la faculté de médecine Copenhague, président de l'Union internationa contre la tuberculose: *Les types humain et bovin bacille tuberculeux.*

Dr. Wells, Sir William Dunn School of Patholog Oxford: *Le type murin du bacille tuberculeux*;

Dr. Penso, Institut supérieur de la santé, Rome: *L bacilles paratuberculeux*;

Prof. Hauduroy, Lausanne: *L'acido-alcoolo-resistan des bacilles tuberculeux et paratuberculeux*:

Dr. Chain, Institut supérieur de la santé, Rom *Chimie des bacilles tuberculeux*;

Sir Howard Florey, Sir William Dunn School Pathology, Oxford: *Les antibiotiques actifs contre bacilles tuberculeux*;

Prof. Trefouel, directeur de l'Institut Pasteur, Pari *Les agents chimiothérapiques actifs contre les bacil tuberculeux.*

Pour les inscriptions et pour tous renseignemen complémentaires s'adresser au Prof. Hauduroy, orga sateur du cours, Institut d'hygiène et de bactériolog 19, avenue César Roux, Lausanne, Suisse.

Corrigendum

Exper. V, fasc. 1, p. 46, Zeile 4 von unten: Statt *hydrierten* muß es heißen *dihydrierten*.

CONSTRUCTIONES

UNESCO

L'Unesco disposera, en 1949, pour réaliser son pr gramme, d'un budget de 7780000 dollars dont 6795 dollars ont été attribués aux sciences exactes et nat relles:

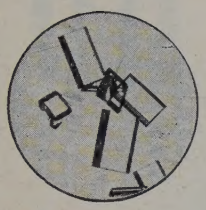
Postes de coopération scientifique 221856 dolla centre mondial de liaison scientifique 146111 dolla coopération avec les Nations Unies, les Institutions sp cialisées et les organisations non gouvernementa (subventions aux associations scientifiques, institut l'Hyléa amazonienne, etc.) 242374 dollars; vulgarisati scientifique 14476 dollars.

SECALE-ALKALOIDE SANDOZ

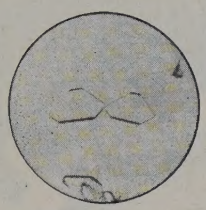
Die Chemiker und Pharmakologen der Sandoz AG. sind an der Aufklärung der Mutterkorn-Chemie und -Pharmakologie führend beteiligt.

Polypeptidalkaloide

1. Brenztraubensäuregruppe

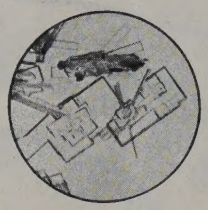


Ergotamin

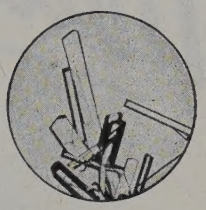


Ergotaminin

Stoll 1918



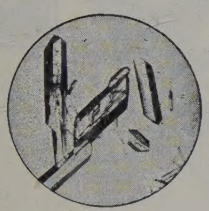
Ergosin



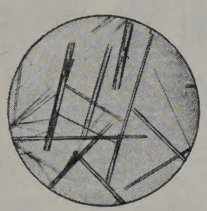
Ergosinin

Smith und Timmis 1937

2. Dimethylbrenztraubensäuregruppe

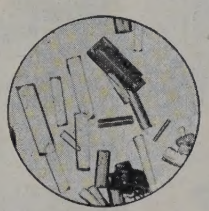


Ergocristin

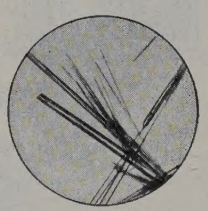


Ergocristinin

Stoll und Burckhardt 1937



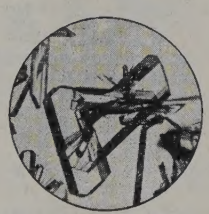
Ergokryptin



Ergokryptinin

Stoll und Hofmann 1943

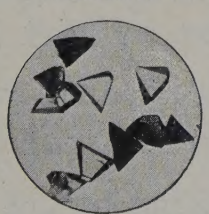
Ergocornin



Ergocorninin

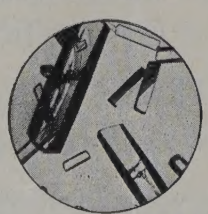
Stoll und Hofmann 1943

Alkanolamidalkaloide



Ergobasin

Stoll und Burckhardt 1935



Ergobasinin

Smith und Timmis 1936

(Partialsynthese: *Stoll und Hofmann 1936*)

SANDOZ

SANDOZ

ODETTE ZÉAU

Maladie de Parkinson

DIPARCOL

(2987 R.P.)

Chlorhydrate de (diéthylamino-2-éthyl)-N-dibenzo-parathiazine

DRAGÉES DOSÉES A 0g.05 (TUBES DE 50)
DRAGÉES DOSÉES A 0g.25 (TUBES DE 20)
AMPOULES DE 5cm³ DOSÉES A 0g25 (BOITES DE 5)

VOIE BUCCALE : Dose de début : 0g.10 à 0g.50 par jour
Dose efficace : 0g50 à 2g par jour

VOIE PARENTÉRALE : En cas d'urgence ½ à 1 ampoule en injection intramusculaire ou intraveineuse lente

NE PROVOQUE NI ACCOUTUMANCE, NI TROUBLES DE L'ACCOMMODATION

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE
RHÔNE POULENC
PARIS
21, RUE JEAN GOUJON-8e-TÉL. BALZAC 22-94